

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



“RESULTADOS DEL EMPLEO DE IDAFLAG EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA”

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DR. FERNANDO MONTERO PALOMO

TUTORES:
DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
Jefe del Servicio Hematología Pediátrica
DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO
Adscrita de Hematología Pediátrica

Ciudad de México, 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México



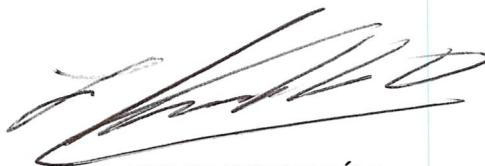
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

RESULTADOS DEL EMPLEO DE IDAFLAG EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA.



DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES.

ENCARGADO DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.



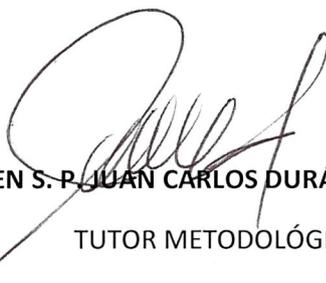
DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO.



DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO.

TUTORA DE TESIS.



M. EN S. P. JUAN CARLOS DURÁN QUIÑONES

TUTOR METODOLÓGICO.

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
1. ANTECEDENTES	2
2. PREGUNTA	8
3. JUSTIFICACIÓN	8
4. HIPÓTESIS	9
5. OBJETIVO GENERAL	9
6. OBJETIVOS SECUNDARIOS	9
7. POBLACIÓN	10
8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	10
9. MÉTODOS	11
10. DEFINICIONES	12
11. RESULTADOS	13
12. DISCUSIÓN	20
13. CONCLUSIONES	21
14. REFERENCIAS	22

ANTECEDENTES.

En términos generales, se define a la leucemia como una enfermedad genética adquirida que da lugar a un crecimiento clonal ocasionado por una transformación maligna de una célula madre hematopoyética, o bien una célula en cualquier momento de su diferenciación, la cual muestra una disminución en la tasa de autodestrucción al igual que una diferenciación aberrante y un aumento en la capacidad de proliferación. Estos acontecimientos conllevan un aumento de su acumulación en la médula ósea u otros órganos debido a que estas células malignas adquieren capacidad de proliferación fuera de su origen (1).

El diagnóstico de leucemia se establece con la identificación de blastos en médula ósea: mayor de 30% para leucemia linfoblástica aguda (LLA), de acuerdo a la clasificación del grupo Franco-Americano-Británico (FAB) y la Organización Mundial de la Salud (1).

En México se reportan 43 casos por año por cada millón de niños menores de 15 años para LLA. (2)

Los regímenes actuales de quimioterapia han logrado más del 95% de remisión completa continua, y hasta 80% de supervivencia a más de 5 años en niños con LAL. Todos los esquemas de tratamiento contemplan una etapa de inducción a la remisión, en la que se pretende disminuir la carga tumoral de 1×10^{12} a 1×10^9 , morfológicamente, esto se traduce en una cuenta de blastos en médula ósea menor de 5%, a las 4-5 semanas de tratamiento, considerada como remisión completa continua (RCC). Del grupo de pacientes que no alcanzan la remisión completa continua, un 2-3% de pacientes con LAL tendrán una enfermedad refractaria de novo. Por otra parte, de los pacientes que alcanzaron RCC, aproximadamente un 20-40% tienen riesgo de recaída en algún momento de su evolución, que puede suceder durante el tratamiento, o después de que este ha finalizado (3).

La enfermedad en recaída se define como aquella en la que, una vez que se alcanzó la RCC, se documenta nuevamente la presencia de más de 20% de blastos en médula ósea o presencia de blastos en algún otro sitio fuera de esta. Los sitios más frecuentes de recaída extramedular son el sistema nervioso central, testículo, aunque puede presentarse a cualquier otro nivel. Aquellos pacientes que presentan recaída, son candidatos a recibir un nuevo esquema de inducción a la remisión, que bien puede ser con la terapéutica previamente utilizada en la primera inducción a la remisión, o con

drogas diferentes, hasta alcanzar una nueva remisión completa continua. Cuando esto no se logra, se conoce también como recaída refractaria al tratamiento (4).

Las fallas al tratamiento y la recaídas refractarias pueden ocurrir por falta de sensibilidad a las drogas citotóxicas, en este caso la terapia utilizada es incapaz de destruir a las células leucémicas y se habla de una enfermedad refractaria de novo; en el segundo mecanismo, las células leucémicas son sensibles a la terapia administrada y se destruyen adecuadamente, sin embargo su velocidad de proliferación es más rápida que la de las células normales y se recuperan antes que éstas, repoblando nuevamente a la médula ósea en lugar de células normales; en el tercer mecanismo hay sensibilidad inicial al tratamiento, pero en algún momento una célula desarrolla mecanismos de resistencia y entonces surge una nueva proliferación clonal de esta célula, pero ahora ya sin sensibilidad a la quimioterapia de primera línea; el último mecanismo ocurre durante el tratamiento posterior al cese electivo de la quimioterapia, en la que una vez que el paciente se encuentra en vigilancia hay una nueva proliferación de la célula leucémica inicial. Esta resistencia a los tratamientos se relaciona con múltiples genes y rutas genéticas. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no es posible identificar la causa de la recaída o resistencia (5).

Las recaídas pueden ser tempranas, que son aquellas que se presentan antes de los 18 meses de remisión. Tienen una evolución peor que las recaídas posteriores; por otra parte, las recaídas medulares tienen una evolución peor que las recaídas extramedulares aisladas. Por ejemplo, las tasas de supervivencia después de una recaída molecular son menores de 20% en los pacientes con recaídas en médula ósea que se presentan dentro de los 18 meses del diagnóstico, y hasta 40-50% para aquellos cuyas recaídas se presentan después de más de 36 meses desde el diagnóstico. Para los pacientes con recaídas aisladas del sistema nervioso central, las tasas de supervivencia general para las recaídas tempranas son de 40-50% y de 75 a 80% para aquellos con recaídas tardías. Los pacientes con recaídas combinadas en la médula ósea y extramedulares tienen una mejor evolución que los que tienen recaídas aisladas en médula ósea. No hay datos que prueben que la detección temprana de la recaída mediante la vigilancia frecuente (recuentos sanguíneos completos o aspirados de médula ósea) en los pacientes que no están en tratamiento mejore el desenlace (6).

Un pequeño número de pacientes tienen cambios citogenéticos respecto del diagnóstico inicial (30%); TEL AML 1 se presenta en 24%, el cromosoma Philadelphia en el 12%. La activación de diferentes oncogenes da origen a mecanismos de resistencia. Las

alteraciones del TP53 se observan en aproximadamente 11% de los pacientes de LLA en la primera recaída y se relacionaron con una tasa inferior de fracaso de la reinducción y supervivencia sin complicaciones, de las cuales aproximadamente la mitad se observa por primera vez en el momento de la recaída (7).

Diagnóstico en la recaída.

La sintomatología en las recaídas es menos prominente y en ocasiones inexistente en relación a la presentada en el diagnóstico inicial. Es por ello que se debe ser cuidadoso en el examen físico, y la documentación de los sitios donde puede haber recaída es obligatoria; esto incluye aspirado de médula ósea, punción lumbar, imagen de neuroeje, testículos, ojo y de órganos linfáticos (7).

En cuanto a la morfología y el inmunofenotipo durante la recaída, usualmente no son diferentes que las del diagnóstico inicial.

Algunos autores han demostrado cambios en la expresión de los marcadores celulares (25-50% de los pacientes que mostraban interlinaje). Lo más comúnmente detectado es que tengan un inmunofenotipo menos diferenciado con la pérdida del HLA-DR o el antígeno CD10, pudiéndose clasificar como de linaje mixto, bifenotípicas o híbridas (8).

Tiempo de recaída.

Los pacientes que recaen durante el periodo de la quimioterapia tienen menor probabilidad de alcanzar la remisión que los pacientes en los que ocurre posterior al cese electivo de quimioterapia, debido a la mayor probabilidad de haber desarrollado mecanismos de resistencia a fármacos. La respuesta a la terapéutica secundaria de salvamento depende de si se trata de una leucemia con clones resistentes de novo y de la época de la recaída. Los niños que no responden o que recaen mientras están recibiendo quimioterapia intensiva, particularmente durante el primer año de evolución, tienen menor probabilidad de lograr una segunda remisión, comparados con los pacientes que recaen en una época posterior. El Children`s Cancer Group (CCG) ha confirmado que las recaídas tardías están asociadas con un segundo mejor periodo libre de enfermedad y supervivencias superiores a 6 años, en contraste con recaídas menores de 18 meses. BFM reportaron 10 años de supervivencia libre de enfermedad en 38% de los pacientes con recaída tardía a médula ósea y en 10% de pacientes con recaídas tempranas (9).

El pronóstico en los niños que no logran la remisión, o que recaen con quimioterapia de primera línea es muy malo. Después de una recaída, es poco probable que la

quimioterapia sola pueda lograr la curación; la revisión de los resultados de los estudios 251, 213 y 2861 de CCG entre 1979 y 1989 mostró sólo que el 12% estaban vivos tres años después de una recaída o de haber tenido falla terapéutica al tratamiento de línea frontal, y en el estudio de CCG conducido entre 1989 y 1995, sólo se había logrado una ligera mejoría en la supervivencia a 17%. La tasa de supervivencia en algunos reportes recientes es sólo del 21 al 33%. En estas publicaciones, el único indicador fue la duración de la primera remisión completa. La supervivencia de 3 a 5 años de seguimiento también es diferente, variando entre 10 a 24% vs 40 a 75%, respectivamente (10).

Se han utilizado diversos regímenes para inducir la segunda remisión, incluyendo esquemas con fludarabina-citarabina, mitoxantrona-citarabina-idarrubicina, y otras. La adición de daunorrubicina liposomal a fludarabina y citarabina es un esquema también utilizado para tratar de alcanzar la remisión completa y al mismo tiempo minimizar los efectos cardiotóxicos de la droga (10).

Las opciones de tratamiento estándar para la terapia de reinducción cuando hay recidiva a médula ósea son:

1. Quimioterapia
2. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

La quimioterapia de reinducción es el tratamiento inicial de la recaída, y consta de terapia de inducción para lograr una segunda RCC. Mediante un régimen de reinducción de cuatro fármacos (similar al administrado a pacientes de riesgo alto recién diagnosticados), o un régimen alternativo que incluye dosis altas de metotrexate y dosis altas de citarabina, en el cual aproximadamente 85% de los pacientes con recaída temprana en la médula ósea lograran una segunda remisión completa continua, al final del primer mes de tratamiento. Los pacientes con recaída temprana de LAL de células T en la médula tienen una tasa más baja de segunda RCC (70%) que aquellos con recaídas tardías (95%).

En un ensayo aleatorizado llevado a cabo en Reino Unido con pacientes con LLA recidivante, se comparó la reinducción con una combinación de cuatro drogas, usando idarrubicina vs mitoxantrona. Se notificó una mejoría pronunciada en cuanto a alcanzar 2da RCC en el grupo de la mitoxantrona (69% vs 45%, $P=0.007$), con una disminución en segundas recaídas. El beneficio potencial de la mitoxantrona en los regímenes para LAL recidivante requiere mayor investigación. Se informó que otras combinaciones de fármacos inducen remisiones en los pacientes con LAL con recidivas múltiples o resistentes. Se notificó que la combinación de clofarabina, ciclofosfamida y etopósido indujo la remisión en 44 a 56% de los pacientes con enfermedad resistente o recidivante.

En comparación con los pacientes con fenotipo de precursor de células B, los pacientes con recaída de LLA de células T tienen tasas mucho más bajas de lograr 2da RCC, con regímenes estándar de reinducción. El tratamiento de niños con LLA de células T que recidiva en la médula ósea con monoterapia utilizando drogas selectivas de células T como nelarabina resultó en tasas de respuesta de aproximadamente 50%. La combinación de nelarabina, ciclofosfamida y etopósido produjo remisiones en pacientes con LLA de células T recidivante, resistente al tratamiento (12).

Terapia de posreinducción (segunda remisión completa)

El tratamiento después de la 2da RCC para pacientes que presentan recidiva en la médula ósea mientras se encuentran en tratamiento, o en los primeros 6 meses de haberlo concluido, incluye trasplante de células madre hematopoyético. Según lo notificado por la mayoría de estudios, los pacientes con fenotipo precursor de células B con recaída temprana en la médula ósea que reciben un trasplante alogénico de hermano idéntico compatible con HLA, o de un donante compatible no emparentado en la segunda remisión, gozan de una supervivencia más larga sin leucemia, en comparación con un abordaje quimioterapéutico. Sin embargo, incluso con trasplante, la tasa de supervivencia para los pacientes con recaídas temprana en la médula ósea es inferior al 50% (12)

IDaFLAG

Protocolos terapéuticos como el DaFLAG se han postulado como regímenes de quimioterapia de inducción, en el caso de LMA/LLA en recaída o resistentes, dado que el manejo de leucemia aguda en recaída o refractaria es difícil y dado que la tasa de remisión y duración de esta es corta. En el 2006 se propuso un régimen con eficacia alta y una toxicidad menor, útil para citorreducción, especialmente en los candidatos para alo-TCPH. Tanto en el paciente con poca sensibilidad a la quimioterapia de primera línea, como en el paciente que presenta recaídas, es necesario utilizar estrategias particulares para el tratamiento, ya sea utilización de quimioterapia múltiple combinada con dosis altas de las drogas de primera línea, o bien con la incorporación de drogas no utilizadas con anterioridad. El surgimiento de nuevas drogas y la combinación de ellas ha dado la oportunidad de obtener una 2da RCC, en pacientes que previamente mostraron resistencia, con lo que se ha logrado obtener la remisión en pacientes que habían mostrado refractariedad al tratamiento de primera línea, y de esta forma establecer tratamientos más intensivos durante el período de remisión.

Tal es el caso de la asociación de idarrubicina, fludarabina y citarabina a dosis altas, combinación actualmente utilizada en el tratamiento de LMA refractaria, y que recientemente también se ha utilizado en LAL resistente a quimioterapia convencional. La citarabina es un eficaz agente quimioterapéutico usado en leucemia mieloblástica aguda. Las altas dosis de citarabina en distintos regímenes se ha encontrado eficaz en casos refractarios/recaída. La combinación con fludarabina incrementa el contenido de citarabina de 2 a 7 veces en las células leucémicas y su toxicidad se incrementa posterior a la administración de citarabina, adicionando idarrubicina al régimen, dando el nombre de IDAFLAG, dado que se administra con factor estimulante de colonias de granulocitos (13).

IDaFLAG

Fudarabina 30 mg/m² vía intravenosa durante 5 días.

Citarabina 2 g/m² vía intravenosa durante 5 días.

Idarrubicina 12 mg/m² vía intravenosa durante 3 días.

Filgrastim 300 mg/m² vía subcutánea desde el inicio de la quimioterapia hasta obtener una cuenta absoluta de neutrófilos mayor de 50

PREGUNTA

¿Cuáles son los resultados obtenidos tras el empleo de Idafilag en pacientes pediátricos con leucemia aguda?

JUSTIFICACIÓN

Los esquemas actuales de quimioterapia utilizados en el tratamiento de niños con leucemia aguda linfoblástica incluyen combinaciones de múltiples drogas que son utilizadas en esquemas de primera línea. Aun así, hay un número de pacientes que presentan recaídas con transformación a una enfermedad resistente a drogas. Para el tratamiento en estas condiciones se han propuesto drogas, utilizadas como monodroga o en combinación. Es necesario contar con un esquema de tratamiento alternativo para pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída o refractaria. En nuestro medio, la disponibilidad restringida de nuevas drogas nos obliga a recurrir a la segunda alternativa, por lo que se ha iniciado un esquema ya previamente utilizado en pacientes adultos, IDAFLAG, para probar su utilidad en pacientes pediátricos.

Por otro lado, el hecho de presentar una alta probabilidad de toxicidad y mortalidad posterior a inducción, vale la pena revisar la efectividad del tratamiento (remisión) y su repercusión final (sobrevida).

HIPÓTESIS

El empleo de IDAFLAG en pacientes pediátricos con leucemia aguda induce remisión.

OBJETIVO GENERAL

Identificar los resultados del empleo de IDAFLAG en pacientes pediátricos con leucemia aguda.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar la frecuencia de infecciones durante el empleo de IDAFLAG en pacientes pediátricos con leucemia aguda.

Identificar la frecuencia de pacientes que alcanzaron Remisión durante el empleo de IDAFLAG en pacientes pediátricos con leucemia aguda.

Identificar la frecuencia de pacientes que recibieron Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas posterior al empleo de IDAFLAG en pacientes pediátricos con leucemia aguda.

Identificar la frecuencia de pacientes que alcanzaron sobrevida a 3 años con el empleo de IDAFLAG en pacientes pediátricos con leucemia aguda.

Identificar la frecuencia de pacientes que fallecieron en la inducción con el empleo de IDAFLAG en pacientes pediátricos con leucemia aguda.

Identificar la frecuencia de pacientes que fallecieron posterior a la inducción con el empleo de IDAFLAG en pacientes pediátricos con leucemia aguda.

Identificar la frecuencia con la que se presentan las variables de estudio en 3 grupos de pacientes (refractoriedad, falla a la inducción, consolidación).

Relacionar los diagnósticos iniciales (leucemia aguda linfoblástica/leucemia mieloide aguda) con la indicación de aplicación de IDAFLAG.

Relacionar los diagnósticos iniciales (leucemia aguda linfoblástica/leucemia mieloide aguda) de la indicación de aplicación de IDAFLAG con la sobrevida.

POBLACIÓN

Niños con diagnóstico de LAL en recaída o LAL refractaria, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría entre enero de 2010 y diciembre de 2018, que hayan sido sometidos a régimen de quimioterapia IDaFLAG, como esquema de reinducción a la remisión, por el servicio de Hematología Pediátrica, con los siguientes criterios de inclusión.

Diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en recaída, o leucemia aguda linfoblástica refractaria; edad entre 1 año a menos de 18 años; ambos géneros.

EXCLUSIÓN.

Expedientes incompletos sin la información necesaria para responder los objetivos del estudio; pacientes que no se hayan sometido a este esquema de reinducción a la remisión, no haber completado el esquema IDaFLAG por alguna razón.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirá a todos los pacientes que cumplan con la definición en el período de estudio. Muestreo no probabilístico, por conveniencia.

MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal. Cohorte histórica.

Con el apoyo del servicio de Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría se cotejaron la totalidad de ingresos y diagnósticos establecidos de leucemia linfoblástica aguda/leucemia mieloide aguda ingresados al hospital, desde el primero de enero de 2010, hasta el 31 de diciembre de 2018. Se obtuvieron un total de 880 registros correspondientes a mencionado periodo. Del total de registros, se descartaron 98 registros por duplicidad de expediente, o por haberse registrado con diagnóstico de leucemia pero no correspondieron al mismo. De los 782 registros restantes, se descartaron 240 registros de aquellos pacientes que fueron tratados por los servicios de oncología y trasplante; en los registros restantes (542), se realizó una búsqueda en el archivo digital disponible en la base de datos, con palabras clave tales como "Fludarabina", "Idarrubicina", "Recaida", "Refractaria", "IDAFLAG", resultando de esta búsqueda un total de 56 pacientes. Al realizar el análisis de cada uno de los 56 expedientes, se descartaron 14 más, por haberse administrado FLAG únicamente y no IDAFLAG, resultando como grupo de estudio 42 pacientes en total.

De los expedientes clínicos seleccionados se obtuvieron los siguientes datos: género, edad, consolidación, falla o refractariedad, si alcanzó RCC después de IDAFLAG, tiempo para alcanzar RCC, duración de las citopenias, número de días de aplicación de FEC, si presentó infecciones asociadas, cuáles, duración de las infecciones, supervivencia y muerte.

Se conformó una base de datos en el programa Excel, el cual se exportará al programa Stata 13 para la realización del análisis descriptivo de las variables del estudio.

DEFINICIONES

Leucemia en recaída. Enfermedad en donde se consigue la remisión completa continua (RCC); no existe evidencia de enfermedad y nuevamente se presentan datos de enfermedad en MO, SNC, testículo, etc.

Leucemia refractaria: enfermedad en donde no se logra remisión completa continua.

Leucemia en recaída refractaria. Enfermedad en donde se logró remisión completa continua, sin embargo presenta datos de enfermedad en la cual no se consigue nueva remisión.

Remisión completa continua. Periodo en el cual no existe evidencia de enfermedad en médula ósea o extramedular.

Supervivencia: periodo libre de enfermedad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis descriptivo de frecuencia de eventos, se obtendrán medidas de tendencia central y dispersión, y se buscará si hubo diferencia en la supervivencia en pacientes que recibieron IDAFLAG.

RESULTADOS

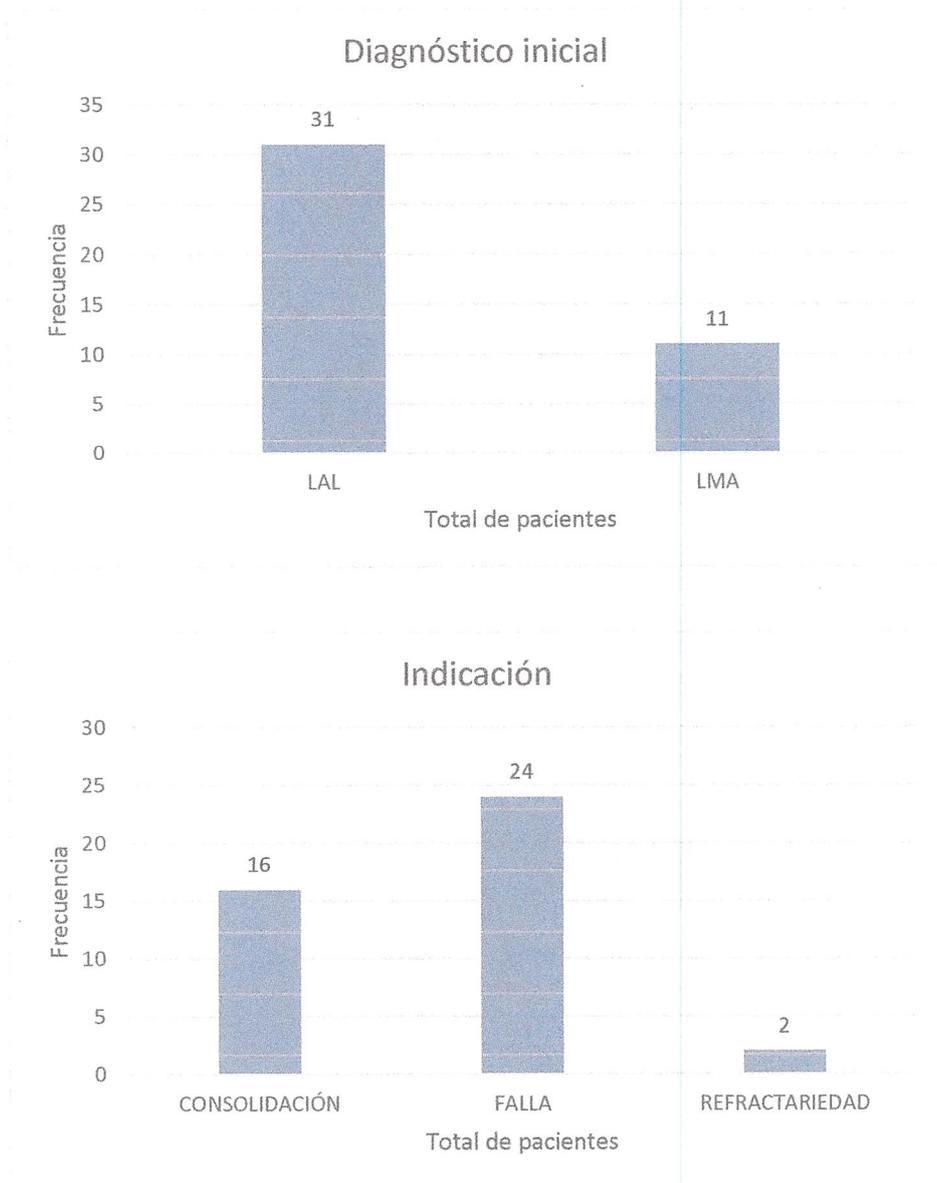
En el presente estudio se incluyeron un total de 42 pacientes, mismos que cumplieron con los criterios de inclusión, obteniéndose una edad mínima de 3 años y una máxima de 18, con un promedio de 10.61 ± 3.93 años.



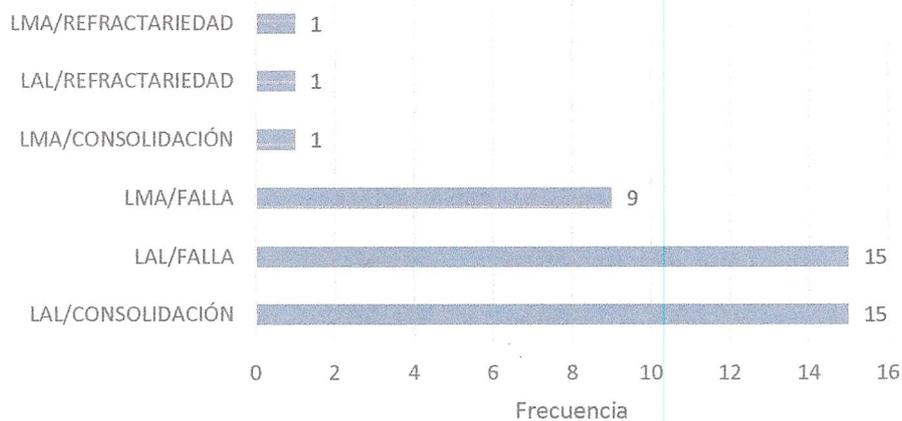
En cuanto a sexo, se obtuvo una frecuencia de 18 pacientes femeninos (42.86%) y 24 pacientes masculinos (57.14%).



En la muestra estudiada se analizó la frecuencia de diagnósticos iniciales y la indicación para inicio de IDAFLAG, encontrándose los siguientes resultados.

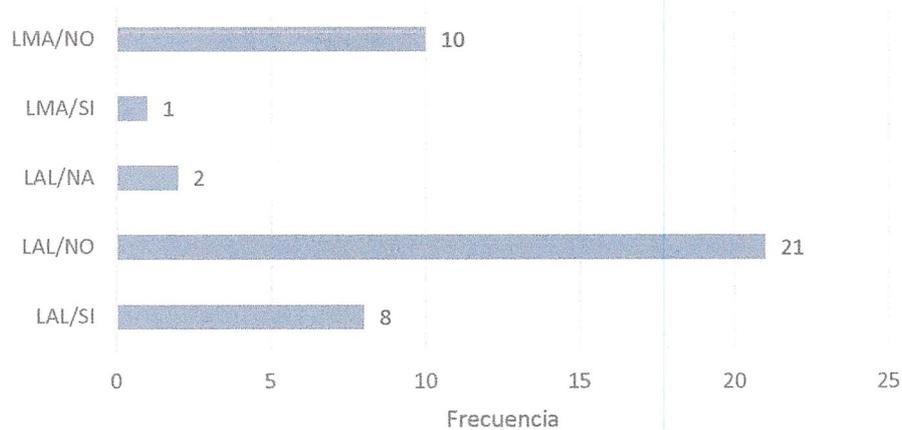


Relación diagnóstico/indicación



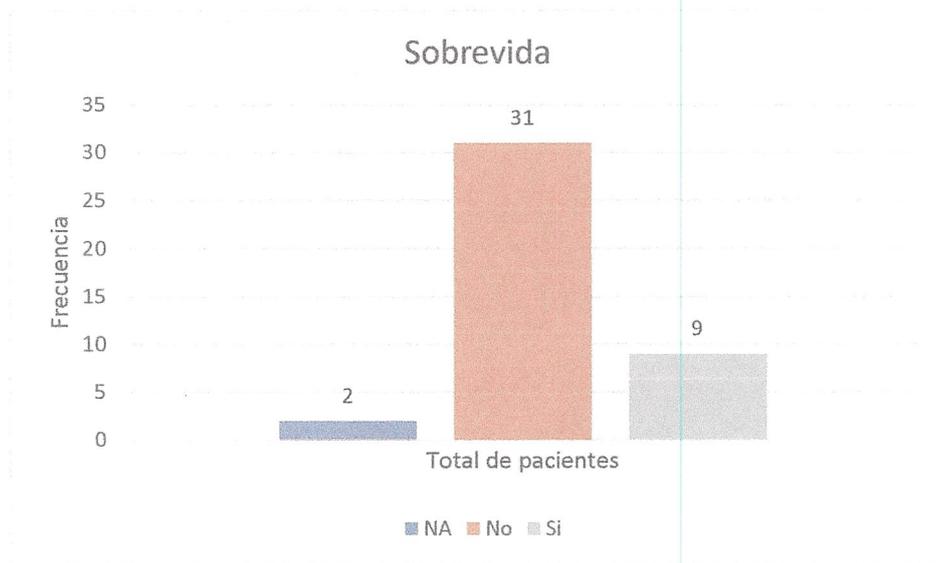
Se estudió la relación entre el diagnóstico inicial y la sobrevida observada en nuestro grupo de estudio, encontrándose un total de 10 pacientes con LMA que no sobrevivieron, vs 1 paciente con sobrevida (9%). En cuanto a pacientes con LAL se observó un total de 21 pacientes sin sobrevida y 8 pacientes que sobrevivieron (27%).

Diagnóstico Inicial/Sobrevida



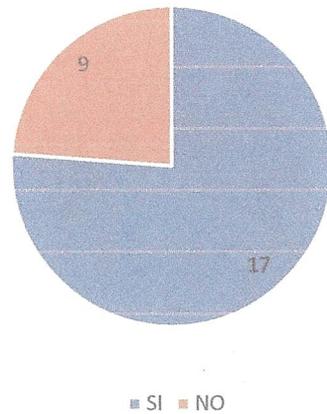
Se observó en la muestra estudiada, una sobrevida de 9 pacientes, mientras 31 pacientes fallecieron durante la inducción, o bien en complicaciones posteriores a la aplicación de la quimioterapia; en 2 pacientes no se tuvieron datos.

Del total de pacientes se observó la siguiente distribución: 5 pacientes en quienes se indicó IDAFLAG como consolidación lograron la sobrevida a los 3 años (5/16, 31%), mientras que 10 pacientes en quienes se indicó IDAFLAG como consolidación no lograron la sobrevida (10/16, 62%), no se obtuvieron datos de un paciente. De los pacientes en falla/refractariedad, 4 pacientes alcanzaron la sobrevida libre de enfermedad a los 3 años (4/26, 15%), mientras 21 pacientes no la alcanzaron (21/26, 80%), y en un caso no se obtuvo la información.



Del total de pacientes que no se encontraban en remisión previo a IDAFLAG (26 pacientes) se observó una remisión de la enfermedad posterior a IDAFLAG en 17 pacientes (65.0%) y 9 pacientes (35.0%) no presentaron remisión.

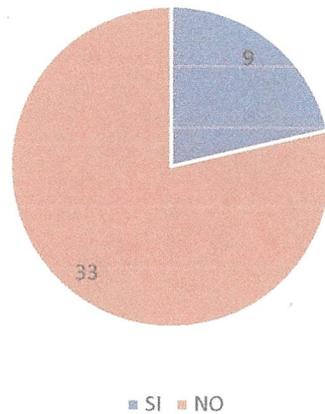
Remisión despues de IDAFLAG



En cuanto a la frecuencia de pacientes que requirieron trasplante se obtuvieron los siguientes datos; 9 pacientes (21.43%) fueron trasplantados, mientras que en 33 pacientes (78.57%) no se realizó. De los pacientes trasplantados (9), 4 tuvieron indicación por falla terapéutica/refractariedad y fallecieron; 2 tuvieron indicación por falla terapéutica/refractariedad y sobrevivieron; 2 tuvieron indicación después de IDAFLAG como consolidación y sobrevivieron; 1 tuvo indicación después de IDAFLAG como consolidación y falleció.

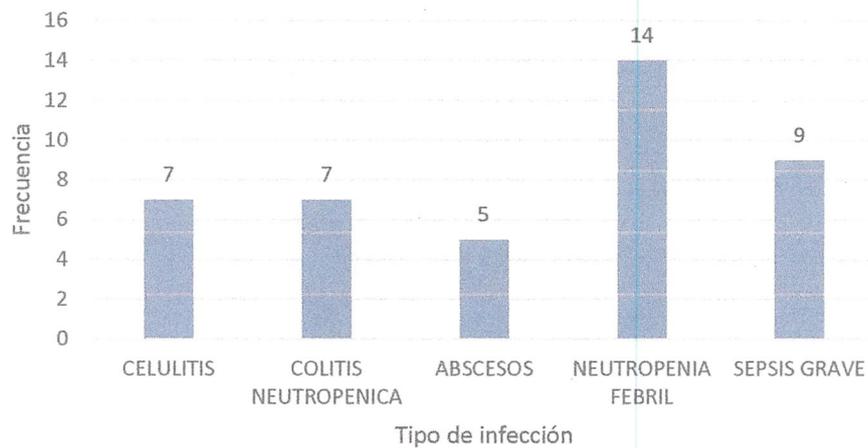
Por otro lado, de los pacientes sobrevivientes a 3 años libres de enfermedad (9), los pacientes que recibieron IDAFLAG como consolidación y que no se trasplantaron fueron 3 (33%), los que recibieron IDAFLAG como consolidación y que se trasplantaron fueron 2 (22%), los que recibieron IDAFLAG por falla/refractariedad y no se trasplantaron fueron 2 (22%), y los que recibieron IDAFLAG por falla/refractariedad y se trasplantaron fueron 2 (22%).

Pacientes que requirieron trasplante

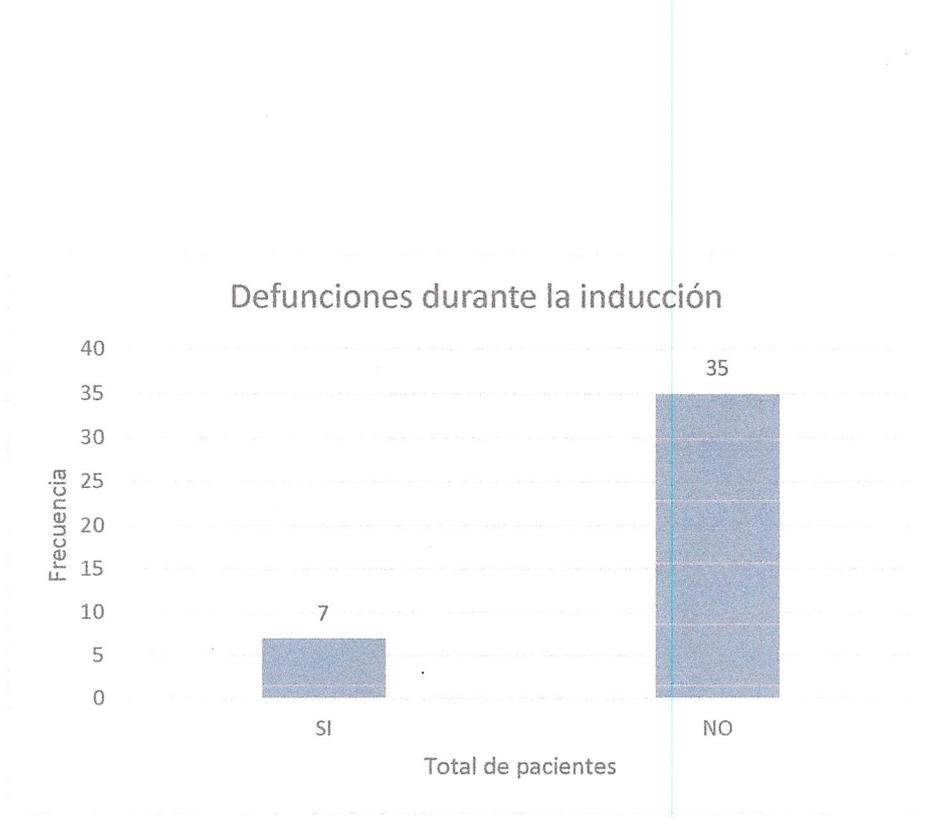


Se realizó el análisis de la frecuencia de infecciones presentadas y tipo de infección, encontrándose que la totalidad de pacientes estudiados presentaron alguna infección bacteriana.

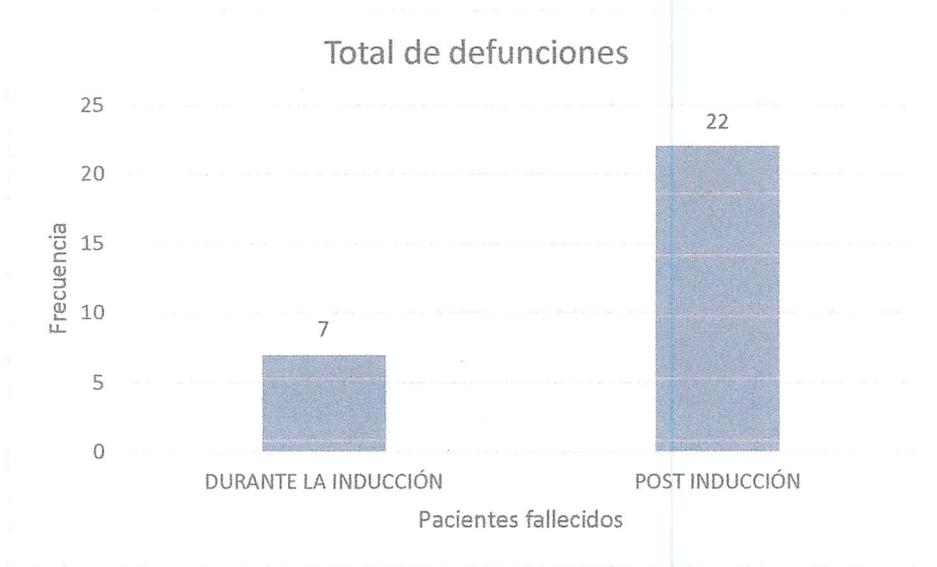
Presencia de infecciones



De acuerdo con los objetivos planteados se analizó la frecuencia de defunciones durante la inducción, encontrándose un total de 7 decesos en la muestra estudiada (7/42, 16%) lo que nos muestra una toxicidad del 16%.



Referente a las defunciones observadas, posterior a la inducción, se obtuvo un total de 22 pacientes fallecidos posterior a la inducción.



DISCUSIÓN

Las infecciones se presentaron como una complicación universal en el grupo de estudio, estando presentes en el 100% de los pacientes. La complicación infecciosa mas frecuente fue la colitis neutropénica, seguida de sepsis grave. Del mismo modo, se presentaron también otras infecciones abscesos, celulitis y neutropenia febril. En su conjunto, representan una gran comorbilidad, ya que se vieron implicadas en las defunciones que se presentaron en la inducción.

De los pacientes que alcanzaron remisión con IDAFLAG, se logró hasta en 65%, sin importar si se trataba de leucemia mieloide o linfoide. Sin embargo, al cruzar estos datos con los de sobrevida, se encuentra una franca disminución en este último dato, la cual se puede atribuir a algunos factores, tales como el hecho de haber alcanzado el protocolo de trasplante en un periodo menor de 3 meses, ya que este se vio como el umbral de tiempo para presentar una nueva recaída de la enfermedad, con lo que el paciente se vería fuera de posibilidades terapéuticas.

De los pacientes sobrevivientes, se observa un mayor beneficio en aquéllos que reciben en IDAFLAG como terapia de consolidación y/o puente para trasplante que en aquellos que la reciben como esquema de falla. Incluso, en los pacientes que recibieron IDAFLAG como puente/consolidación, no se observó beneficio en emplear el trasplante como terapia de consolidación, ya que la sobrevida no vio mejoría, incluso siendo mayor el grupo de pacientes que no se trasplantaron y sobrevivieron, que los que no.

La toxicidad relacionada a IDAFLAG fue del 16%, representado este grupo por los pacientes que fallecieron durante la inducción, lo que representa un número similar a los reportados en otras series internacionales.

CONCLUSIONES

Los pacientes con leucemia aguda linfoblástica que son sometidos a protocolo de IDAFLAG como tratamiento de falla (refractoriedad/falla a la inducción) alcanzan la remisión hematológica, lo que la sigue haciendo una opción terapéutica viable para el salvamento de estos pacientes. Sin embargo, si se toma en cuenta la sobrevida libre de enfermedad a los 3 años, se encuentra que uno de los principales factores para no lograrla es la presencia de infecciones graves en el periodo de recuperación hematológica, así como la celeridad con la que se realiza el trasplante.

Los pacientes con leucemia mieloide aguda en quienes se decide intervenir con IDAFLAG, ya sea como modalidad de salvamento o como consolidación no se ven beneficiados de su empleo.

La presencia de infecciones en el periodo de recuperación es universal a todos los pacientes que se someten a este protocolo de salvamento, lo que las hace una de las principales complicaciones y causas de mortalidad en la inducción, por lo que se debe enfatizar en las medidas de prevención de infecciones nosocomiales que puedan ver complicado el desenlace de los pacientes.

REFERENCIAS

- 1.- Childhood cancer. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, Md, National Cancer Institute, based on Novembre 2012 SEER data submission, April 2013, section 28.
- 2.- Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al.: Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 30 (14): 1663-9, 2016.
- 3.- Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub. No. 99-4649., pp 17-34.
- 4.- Schwab CJ, Chilton L, Morrison H, et al.: Genes commonly deleted in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: association with cytogenetics and clinical features. *Haematologica* 98 (7): 1081-8, 2013.
- 5.- Mathers, Colin D, Cynthia Boschi-Pinto, Alan D Lopez and Christopher JL Murray (2001). "Cáncer incidence, mortality and survival by site for 14 regions of the world". Global Programme on Evidence for Healthy Policy Discussion Paper No. 13 (World Health Organization).
- 6.- American Journal of Therapeutics 13, 389-393 (2014) IDA-FLAG Regimen for the Therapy of Primary Refractory and Relapse Acute Leukemia: A Single Center Experience; Sinan Yavuz, Semra Paydas, Umut Disel, et al.
- 7.- Paredes Aguilera. Tratamiento de recaída en niños con leucemia aguda mielógena, *Rev Hematol Méx* 2011;12 (Supl. 1):S13-S16
- 8.- Reismuller B, Attarbaschi A, Peters C, et al.: Long-term outcome of initially homogeneously treated and relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in an Austrian population-based report of the Austrian Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Study Group. *Br J Haematol* 144 (4): 559-70, 2013
- 9.- Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al.: Long term results of five consecutive trials on childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 24 (2) 265-84, 2015.
- 10.- Nguyen K, Devidas M, Cheng SC et al.: Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 22 (12): 2142-50, 2008.

- 11.- Locatelli F, Scharpe M, Bernardo ME, et al.: How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 120 (14): 2807-16, 2012.
- 12.- Buchanan GR, Rivera GK, Pollock BH, et al.: Alternating drug pairs with or without periodic reinduction in children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow remission: a Pediatric Oncology Group Study. *Cancer* 88 (5): 1166-74, 2009.
- 13.- Freyer DR, Devidas M, La M, et al.: Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group Study. *Blood* 117 (11): 3010-15, 2016
- 14.- Hof J, Krentz S, van Schewick C, et al.: Mutations and deletions of the TP53 gene predict nonresponse to treatment and poor outcome in first relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 29 (23): 3185-93, 2011.
- 15.- Paganin M, Zecca M, Fabbri G, et al.: Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed "high-risk" acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 22 (12): 2193-200, 2008.
- 16.- Saarinen-Pihkala UM, Heilmann C, Winiarski J, et al.: Pathways through relapses and deaths of children with acute lymphoblastic leukemia: role of allogeneic stem-cell transplantation in Nordic data. *J Clin Oncol* 24 (36): 5750-62, 2006.
- 17.- Sramkova L, Muzikova K, Fronkova E, et al.: Detectable minimal residual disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts extremely poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 48 (1): 93-100, 2007.
- 18.- Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al.: Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the BFM 87. *J Clin Oncol* 23 (31): 7942-50, 2015.