



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

**EFICACIA DEL PROTOCOLO TÉCNICO DEL SEGURO POPULAR
VERSIÓN 2007 PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA DEL NIÑO DE RIESGO ALTO Y HABITUAL, EN
PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR.
EDUARDO LICEAGA” EN EL PERIODO DE 2007 A 2012.**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN HEMATOLOGIA**

PRESENTA:

DRA. YANET VENTURA ENRIQUEZ

ASESORES:

DRA. VICTORIA BOLEA MURGA

DR CHRISTIAN O. RAMOS PEÑAFIEL

MÉXICO, D. F. AGOSTO DE 2013



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.

CONTENIDO	
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ABREVIATURAS	V
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	VI

INTRODUCCIÓN	5
---------------------	----------

MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACIÓN	24
OBJETIVOS	29
OBJETIVO GENERAL	29
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29

MATERIAL Y MÉTODOS	27
---------------------------	-----------

TIPO DE ESTUDIO	27
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	30
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	31
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	31
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	32
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	29

RESULTADOS	31
-------------------	-----------

DISCUSIÓN	42
------------------	-----------

CONCLUSIONES	44
---------------------	-----------

REFERENCIAS	47
--------------------	-----------

DEDICATORIA

A mi Padre, en gratitud por todo su amor, fuente inagotable de sabiduría y ejemplo de vida, que aunque desapareció de mi lado nunca así de mi corazón y pensamiento.

A mi madre por ser portadora de fuerza, tenacidad y dulzura, por su apoyo y amor incondicional a lo largo de cada paso en mi vida.

A mis hermanos, Víctor Manuel, Ricardo David y Gustavo Alejandro, pilares de mi fortaleza, por todo el cariño y el amor brindado a través de los años.

A Ramiro, por creer y confiar en mí, y que el éxito alcanzado el día hoy sea un pequeño reconocimiento a todo su amor y apoyo brindado.

Al Dr. Alfredo Radillo por su confianza, apoyo e invaluable amistad. Gracias por ser la luz que ha guiado mis pasos durante los últimos años.

Para ustedes con todo mi amor y respeto les dedico este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo brindado por las autoridades del Hospital General de Mexico y el servicio de Hematología, por ser cuna y alma mater durante todos estos años, y brindarme la oportunidad de formar parte de esta honorable institución formadora de recursos humanos de excelencia para la salud del país.

A mi asesor y maestro el Dr. Christan Omar Ramos Peñafiel, por el apoyo y tiempo dedicado a la elaboración de esta tesis, en reconocimiento de su búsqueda incansable en pro de la investigación. Gracias por ser inspiración de esta generación de hematólogos por su gran entrega al servicio y a el bienestar de los pacientes. Un agradecimiento especial a su esposa Shelly por el apoyo y comprensión durante los últimos días.

A mi profesor el Dr. Mario Gutierrez Romero, por su interés, enseñanza, supervisión y paciencia, durante todos estos años de formación. Mi eterno agradecimiento y reconocimiento maestro.

Al Dr. Juan Collazo Jaloma, por sus enseñanzas y confianza, por ese afán de formar no solo hematólogos de calidad si no también de calidez.

Al Dr. Efrén Montaña, por su instrucción, apoyo, comprensión y amistad.

Al Dr. Carlos Martínez Murillo, por su adoctrinamiento y ser una constante motivación en mi carrera.

A la Dra Victoria Bolea Murga por el apoyo brindado durante la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Juan Julio Kassack, Dra Etta Rozen Fuller, Dra Maria Guadalupe León Gonzalez, Dra Elvira Aguilar, Dra Emma Gallardo, por sus enseñanzas y paciencia inagotable durante estos años de formación.

A todo el personal y pacientes del servicio de Hematología del Hospital General de México, a todos por que de alguna manera u otra contribuyeron a la realización de este trabajo.

ABREVIATURAS

LAL	Leucemia Linfoide Aguda
FPGC	Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos.
SLE	Sobrevida Libre de Enfermedad
SG	Sobrevida Global.
FAB	Clasificación Franco-americana-británica
HLA	Complejo Mayor de Histocompatibilidad Humano.
LMA	Leucemia mieloide aguda

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

FIGURAS

Figura 1. Mortalidad por Leucemia en México, por lugar de residencia.....	6
Figura 2. Curva de supervivencia Global.....	35
Figura 3 y 4. Supervivencia global en pacientes con LAL en relación a cifra de leucocitos y edad.....	36
Figura 5. Supervivencia Libre de Enfermedad en pacientes con LAL.....	37
Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad acorde a la edad.....	38
Figura 7. Supervivencia libre de enfermedad acorde a cifra de leucocitos al Diagnóstico.....	38
Figura 8. Sobrevida Global y SLE en relación a Riesgo (Alto o Habitual).....	39
Figura 9. Sobrevida Global de pacientes con LAL de acuerdo a inicio de Tratamiento.....	41

TABLAS

Tabla 1 Estudios de casos y controles realizados para evaluar riesgo.....	8
Tabla 2. Estratificación de riesgo.....	15
Tabla 3. Consejo de Salubridad General. Identificación de Tratamientos y medicamentos asociados a Gastos Catastróficos. LLA Riesgo Habitual.....	20
Tabla 4. Consejo de Salubridad General. Identificación de Tratamientos y medicamentos asociados a Gastos Catastróficos. LLA Riesgo Alto.....	21
Tabla 5. Lugar de Residencia.....	30
Tabla 6. Datos descriptivos LAL.....	31
Tabla 7. Principales Justificantes.....	32
Tabla 8. Clasificación por Inmunofenotipo.....	33
Tabla 9. Análisis de regresión de Cox para la supervivencia global.....	36
Tabla 10. Análisis de regresión de Cox para la supervivencia libre de Enfermedad.....	39

INTRODUCCIÓN

Marco de referencia y antecedentes

La Leucemia linfóide aguda se define como una alteración citogenética que condiciona la proliferación anormal monoclonal de células precursoras de células de serie linfóide y que infiltra más del 25% de la médula ósea.¹ Es un trastorno clonal hematopoyético que se caracteriza por la detención de la maduración celular² y la proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras denominadas blastos los cuales invaden la médula ósea³ y bloquean la hematopoyesis normal. Este trastorno se puede presentar predominantemente como un proceso leucémico, con involucro extenso de la médula ósea y sangre periférica o puede ser limitada a la infiltración de tejido, con ausencia o limitada afectación de la médula ósea (menos del 25%).⁴

El primer informe de Leucemia se atribuye a Velpeau, escrito en 1827. En 1847 Virchow acuñó el término leucemia y lo definió como dos afecciones: una esplénica y otra linfática, y se considera antecedente la afección de dichos órganos. En 1891 Ehrlich introdujo métodos para su distinción. En 1913 las leucemias se clasificaron en agudas y crónicas, además de en mieloides y linfoides y en 1917 se reconoció el aumento en su prevalencia entre niños de uno a cinco años de edad.⁵

Posteriormente se inició el intento de los médicos por tratarla de forma paliativa con químicos. El primero en emplearse fue la aminopterina, antimetabolito del ácido fólico que podía acelerar el crecimiento de las leucémicas con buenos resultados e incluso remisión de los síntomas, para entonces de hasta siete meses. En 1949 se sintetizaron los antimetabolitos que intervienen con la síntesis de purina y pirimidina y se introdujeron la 6-mercaptopurina y alopurinol a la práctica clínica.

En el decenio de 1950 se intentaron nuevos antileucémicos sin gran éxito, y en 1962 se sugirió el “tratamiento total”, que consiste en cuatro fases:

- 1.- Inducción de la remisión.
- 2.- Consolidación o intensificación.
- 3.- Tratamiento intratecal o meníngeo preventivo.
- 4.- Mantenimiento o tratamiento prolongado.

A principios de decenio de 1950 algunos pacientes sin conocerse el número real, fueron curados con esta estrategia novedosa. Durante el mismo periodo se iniciaba la comprensión del comportamiento genético con el complejo de histocompatibilidad humano mayor (HLA) que conduciría al trasplante de médula ósea para tratar las recaídas en niños con leucemia.⁵

Epidemiología

Las leucemias agudas constituyen las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica.⁶ Representan aproximadamente el 30% de todos los cánceres diagnosticados en niños menores de 15 años y el 25% de los tumores malignos en niños y adolescentes menores de 20 años.⁷

A escala mundial, su incidencia se estima entre 20 a 35 casos por cada millón de habitantes al año.⁸ Sin embargo, en México, la incidencia es mayor. Se estima que ocurren 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año.⁹

En Estados Unidos anualmente son diagnosticados aproximadamente 3250 nuevos casos de leucemia, de estos el 80% (2500 casos por año) corresponden a Leucemia linfocítica aguda (LLA), alrededor del 20% (800 a 900 casos por año) corresponde a leucemia mielocítica aguda (LMA) y una pequeña fracción (1%) corresponde a Leucemia Mielocítica Crónica (CML).⁷

De acuerdo a datos publicados por el National Cancer Institute, en Estados Unidos, se estima una incidencia para los casos de Leucemia en general de 12.8

casos por 100 000 habitantes, con una tasa de mortalidad de 7.1 casos por 100 000 habitantes y una supervivencia relativa libre de enfermedad a 5 años del 56%. En el caso de la leucemia linfocítica aguda la incidencia es de 1.7 casos por 100 000 habitantes, con una tasa de mortalidad del 0.5 casos por 100 000 habitantes y una supervivencia relativa a 5 años del 66%. Respecto a la leucemia linfocítica aguda en niños la incidencia es variable de acuerdo a la edad, siendo en general de 2 a 7 casos por 100,000 habitantes en menores de 14 años de edad, con un pico de incidencia mayor en el grupo de 1 a 4 años de edad con una incidencia de hasta 7.9 casos por cada 100, 000 habitantes, disminuyendo paulatinamente hasta la edad adulta donde se observa una incidencia de hasta 1 caso por cada 100,000 habitantes en mayores de 20 años.

En cuanto al sexo se muestra una ligera tendencia hacia el sexo masculino, y en lo referente a la raza se muestra una predisposición para la raza blanca.¹⁰

En cuanto a la supervivencia global datos basados en la población de los Estados Unidos indican que los niños con leucemia tratados con terapia contemporánea tienen una tasa de supervivencia a 5 años del 80%.^{3,11} Las diferencias raciales y étnicas en la supervivencia en la leucemia infantil son reportados en estudios diversos,^{12,13,14} con peores resultados para los niños de raza negra.^{15,16}

En general, en los países desarrollados, la supervivencia global mostró un incremento sustantivo durante la década de los ochenta, de un inicial aproximado de 54 a 70% a un final de hasta 85%. A partir de los noventa, a pesar que la supervivencia continuó incrementando, la variación fue menor, de 82 al 90%.

La información de los países en vías de desarrollo fue escasa, en comparación con la de los países desarrollados. La mayoría reportó la supervivencia de un solo periodo y a partir de los noventa.¹⁷ Datos reportados en una población hispana en Estados Unidos en la década de los ochenta indican una

supervivencia global inicial del 52 a 57% , la cual se incrementó al 70% a partir de 1991.¹⁸ El resto de los países en desarrollo informó supervivencias globales de entre 30 y 68%, con un promedio de 50% durante los años noventa.¹⁷

Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, los datos también resultaron diferentes entre los países desarrollados y en vías de desarrollo. La supervivencia libre de enfermedad a mediados de los ochenta en países desarrollados era de alrededor de 40 a 65%; durante los noventa, entre 60 a 80%. Para el periodo de 2000-2010 se ha reportado menor de 75% en la mayoría de los países desarrollados.¹⁷

En los países en vías desarrollo de Asia (India, China, Filipinas y Tailandia) se han informado supervivencias libre de enfermedad a cinco años de entre 30 a 60%¹⁷. En Latinoamérica en diversas regiones, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años, oscila entre 24 y 41%.^{19,20,21} En Brasil, se presentaron los datos de la supervivencia libre de enfermedad de tres periodos: los ochenta, con una supervivencia del 21%; el inicio de los noventa, con 47% y los últimos años de los noventa y principios de este siglo, de casi 60%¹⁷. En Brasil Rego y cols. Reportaron una supervivencia a 10 años cercana al 52% con una mortalidad en la inducción del 11%.²⁰ En Argentina, Luesma-Goñalons y cols, evaluaron los resultados del tratamiento de la leucemia linfocítica en dos periodos de tiempo (ALL-79, ALL-82) la tasa de RC para el ALL-82 fue 78% con una supervivencia de 34%²²

Leucemia en México

En los niños mexicanos el cáncer es un problema de salud pública y es la segunda causa de muerte después de los accidentes en el grupo de 5 a 18 años de edad. En México el cáncer pediátrico representa el 5% de todos los padecimientos oncológicos. En el periodo comprendido entre 1975-2000 se ha observado un aumento en la incidencia del cáncer en la edad pediátrica.¹

En México, en el año 2000 se informaron 1926 casos nuevos de Leucemia aguda, con una tasa de 2 por 100 000 habitantes. De estos 53% fueron hombres, con dos picos de manifestación, el primero en edad escolar y el segundo por arriba de 65 años de edad. Las entidades federativas con mayor morbilidad fueron: Distrito Federal, Chiapas y Jalisco (El distrito Federal con 238 casos nuevos en el 2000).²³ El número general de egresos hospitalarios por leucemia para el año 2001 según datos de la SSA, fue de 13 558 personas con una tasa de 13,4 por 100.000 habitantes.²⁴

En cuanto a la mortalidad en México, en el año 2000 se registraron 3301 muertes por leucemia, con una tasa de mortalidad de 3 por 100 000 habitantes.²³ Para el año 2001 se registró una tasa de 2.69 por 100 000 habitantes, mientras que para el grupo de 5 a 14 años la tasa de mortalidad fue de 2.60 por 100 000 habitantes.²⁴ Del total de defunciones registradas para el año 2002 (58,612) el 5.8% (3,428) correspondieron a leucemias, lo que significó una tasa de 3.2 por 100,000 habitantes. La tasa de mortalidad por leucemias muestra una tendencia estable hasta los 35 años de edad, con una tasa de mortalidad entre 1.7 y 2.5 por 100,000 habitantes, tanto en hombres como en mujeres.

A partir de los 35 años la tasa de mortalidad se duplica tanto en hombres (4.5) como en mujeres (3.8) y alcanza su nivel máximo en el grupo de 65 años y más (16.3 en hombres y 13.0 en mujeres).²⁵ En general, en los diferenciales de mortalidad por género se observa que los hombres presentan mayores tasas de mortalidad, es decir, por cada defunción femenina se registraron 1.13 defunciones masculinas. Esta diferencia es casi del doble en los grupos de 15 a 14 años y en el de 35 a 44 años de edad.²⁵

En relación a la distribución geográfica de las leucemias, se observó que las entidades federativas con mayores tasas de mortalidad, de acuerdo con el estado de residencia, corresponden a las siguientes: Tabasco, Puebla, Distrito

Federal, Baja California Sur, Nayarit, Yucatán, Michoacán, Tlaxcala, Jalisco y Colima.²⁵



Figura 1. Mortalidad por Leucemia en México, por lugar de residencia. Mexico 2001. Tomado de Tirado y Mohar. *Cancerología 2* (2007) 109-120.

La supervivencia relativa libre de enfermedad en México es similar a la reportada por series latinoamericanas. Arteaga y cols en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) han descrito los resultados del protocolo institucional 0195 con una tasa de remisiones completas (RC) del 74% y una supervivencia global en promedio de 15 meses.²⁶ Ramos y cols. Reportan su experiencia en 153 pacientes manejados con el protocolo institucional HGMLAL07 y HGMLAL09 con una RC de 63%, con una mortalidad en inducción de 26% y alrededor de un 11% de leucemias refractarias.²⁷

Factores de riesgo

La etiología de los linfomas, de las leucemias y del mieloma múltiple es hasta nuestros días desconocida. Existen numerosos estudios epidemiológicos que han

evidenciado diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de estas neoplasias malignas; dichos estudios tratan desde factores geneticos hasta los aspectos relacionados con los habitos y las costumbres (dieta, alcohol, tabaco, etc.), factores ambientales (ocupacion, exposicion a campos electromagneticos, etc.) factores inmunologicos, entre otros.²⁵

Exposición a Productos Químicos

La exposicion ocupacional de los padres se ha visto asociada con la presencia de leucemias y linfomas no Hodgkin en sus hijos, destacando las exposiciones de tipo industrial relacionada con la industria del caucho, benceno y otros hidrocarburos policiclicos, pesticidas y sustancias agroquimicas (plaguicidas y funguicidas), como se muestra en el Cuadro 1. El tabaco, el alcohol y el consumo de algunos medicamentos durante embarazo son otros productos asociados a la presencia de leucemias.

Radiación Ionizante

La radiacion ionizante es uno de los factores de riesgo mas documentado. En este sentido el estudio mas relevante es la cohorte de sobrevivientes a la bomba atomica de Japon en 1945, el cual ha mostrado un incremento en la frecuencia de ciertos tumores malignos (mama, colon, esofago, pulmon, estomago, tiroides) asi como en las leucemias y en el mieloma multiple. A partir de ese estudio se han derivado otros con el proposito de evaluar la radiacion motivada por procesos medicos, ocupacionales y ambientales.²⁵

Entre las actividades ocupacionales estudiadas estan los mineros expuestos a gas radon radiactivo y los trabajadores en programa de armas nucleares de la antigua Union Sovietica (URSS). Los estudios radiologicos en mujeres embarazadas muestran asociacion con leucemias, sin embargo, estos resultados no son estadísticamente significativos en varios estudios como se puede apreciar

en el cuadro 1. Otra situación donde la población estuvo expuesta a radiación ionizante fue el accidente de Chernobyl, a partir del cual se han realizado diversos trabajos.

En 2002, Moysich y col., reporta incremento en la incidencia de tumores tiroideos y leucemias en niños que habitaban los países de la ex Unión Soviética; asimismo, reporta no haber observado incremento en la incidencia de neoplasias en los adultos.²⁵

Tabla 1. Estudios de casos y controles realizados para evaluar factores de riesgo asociados a enfermedades hemato-oncológicas. Tomado de *Tirado y Mohar. Cancerologia 2 (2007) 109-120.*

Autor	Enf. Hemato-oncológica	País o región	Período de Estudio	Factores Asociados	Razón de Momios(RM)	Interv. Conf. a 95% o valor de p	Factores No Asociados
Naumburg E y col. 2001 ¹⁴	Leucemias	Suecia	1973-1989				Exposición prenatal diagnóstica a rayos RM = 1.11, CI 95% 0.83-1.47
Bethwaite P. y col. 2001 ¹⁵	Leucemia aguda	Nueva Zelanda	1989-1991	Electricistas Soldadores Trabajadores de líneas telefónicas	1.9 2.8 5.81	1.0-3.8 1.2-6.8 1.2-27.8	
Bethwaite P. y col. 2001 ¹⁶	Leucemia aguda	Nueva Zelanda	1989-1991	Trabajadores de Tablajeros	5.2	1.2-22.2	
Jensen CD y col. 2004 ¹⁷	Leucemias agudas	California, EU	No especificado	Dieta en los 12 meses previos al embarazo: Consumo de vegetales Proteínas Frutas Vitamina A Antioxidante glutatdon	0.53 0.40 0.71 0.65 0.42	0.33-0.85 0.18-0.90 0.49-1.04 0.42-1.01 0.16-1.10	
Fritschl L y col. 2002 ¹⁸	Leucemia y LNH	Canada	1994-1998	Vaqueros y Leucemia LNH Pescadores y Leucemia LNH	2.0 1.8 0.4 0.6	1.2-3.3 1.1-2.9 0.2-0.8 0.4-0.9	
Schuz J y col. 2001 ¹⁹	Leucemias	Alemania	1993-1997	Niños con exposición nocturna a campos electromagnéticos (>=0.2µT)	3.21	1.33-7.80	
Skinner J y col. 2002 ²⁰	Leucemias	Gran Bretaña	1992-1996	Niños con exposición a campos electromagnéticos (>/-20 V m(-1) y Leucemias Leucemia Intoblastica			RM = 2.12 I.C. 95% 0.78-5.78) RM = 1.31 I.C. 95% 0.68-2.54
Pour Fetzi AA, y col. 2007 ²¹	Leucemia	Iran	No especificado	Niños que viven cerca de líneas de alto voltaje. Niños que viven cerca de campos electromagnéticos.	8.67 3.60	1.74- 58.4 1.11-12.39	
Pearce MS, y col. 2006 ²²	Leucemia	Reino Unido	No especificado	Trabajadores expuestos a radiación en campos electromagnéticos.	1.31	1.02-1.69	
Ivanov VK y col. 2003 ²³	Leucemias y	Rusia	1988-1998	Niños y adolescentes expuestos al accidente de Chernobyl			RM = 1.04 I.C. 95% 0.78-1.34

Etiología.

La detección de las diversas alteraciones a nivel molecular ha contribuido en forma importante al entendimiento de la patogénesis y pronóstico de la Leucemia Linfocítica Aguda. Aunque la frecuencia de las diversas alteraciones genéticas es diferente entre los adultos y los pacientes pediátricos, el mecanismo por el cual generan las diferentes alteraciones celulares es el mismo.

La leucemogénesis se origina de un proceso de mutación de diversos genes que regulan los mecanismos de proliferación, diferenciación y apoptosis. Los proto-oncogenes son aquellos genes los cuales de forma normal codifican diversas proteínas con diferentes funciones, cuando estos sufren mutaciones (mutaciones puntuales o mutaciones acompañantes) se convierten en oncogenes. Los mecanismos para la activación de oncogenes son diversos, entre los principales se pueden mencionar la proliferación descontrolada, la resistencia a las señales anti-proliferativas, evasión de la apoptosis, la angiogénesis y la metastasis.²⁸

La proliferación descontrolada es el principal mecanismo que participa en el desarrollo de la leucemia linfocítica aguda, la mayoría de los oncogenes activados por este mecanismo semejan a señales de crecimiento normales brindando una autonomía a las células leucémicas. Las vías de señalización celular implicadas en este mecanismo son principalmente de la vía SOS-Ras-Raf-MAPK. Esta se ha implicado en hasta el 35% de las leucemias linfocíticas de novo y en hasta un 25% de las recaídas²⁹. Otros genes que codifican a algunas proteínas que interfieren en esta vía son aquellos que codifican para, FLT3.^{30,31,32}

El microambiente regula tanto las señales que estimulan como a aquellas que inhiben el crecimiento celular, las células tumorales pueden inhibir estas señales por diversos mecanismos, uno de los mejores ejemplos es la alteración en la vía del retinoblastoma (pRb). Una de las señales celulares que interaccionan con

esta vía es la señal NOTCH. De forma normal esta interviene en puntos decisivos de la linfopoyesis. Al ser activada por sus ligandos (Delta, Serrate, Lag-2) sufren un cambio conformacional liberando un fragmento al interior de la célula, este fragmento puede o no combinarse con diversos factores de transcripción promoviendo la activación de diversos genes. Su inhibición se correlaciona con la inducción de diversos inhibidores de cinasas-dependientes de ciclina [p19(INK4d) y p27(Kip1)] causando la activación de la vía del retinoblastoma y finalmente la detención del ciclo celular. En LLA el bloqueo de la señal NOCTH es actualmente una alternativa terapéutica prometedora.³³

Las proteínas implicadas en la apoptosis pueden dividirse en dos; los sensores y los efectores, las primeras son las encargadas de monitorear tanto el ciclo celular como la mitosis, las segundas actúan como ejecutores de las señales de muerte celular. La evasión de la apoptosis es un mecanismo que juega un papel secundario en la génesis de la leucemia linfoide aguda. Algunos genes como lo es c-myc también afecta genes implicados en la apoptosis (por ejemplo Bcl-2)³⁴ y otros como AATF (*de la siglas en inglés apoptosis antagonizing transcription factor*).³⁵

En la leucemia linfoide aguda la infiltración leucémica como mecanismo de metastasis a diversos órganos se ha descrito en diversas series, siendo la infiltración al sistema nervioso central la más significativa^{36,37,38} aunque se ha descrito infiltración a riñón por células linfoides inmaduras³⁹, hígado y piel.

Alteraciones genéticas descritas en pacientes con leucemia linfoide aguda.

La primera traslocación específica identificada en una neoplasia fue la t(9;22)(q34;q11) y hasta el momento se han descrito más de 50,000 anormalidades asociadas al cáncer. El trastorno numérico más frecuente en la LLA es la hiperdiploidia, que se observa de forma más frecuente en la LLA- de estirpe B CD10 positiva (LLA-común), catalogándose como de pronóstico favorable. Por el contrario, la hipodiploidia conlleva un pronóstico adverso.

La t (12; 21) da lugar al gen de fusión TEL/AML1, se asocia a fenotipo B y es la alteración más frecuente en la edad pediátrica⁴⁰. Con base en a las alteraciones citogenéticas encontradas y su correlación clínica, el CALGB (Cancer and Leukemia Group B) sugiere la división en tres subgrupos pronóstico: 1) mal pronóstico: que incluye t (9; 22), t (4; 11), -7 y +8; 2) cariotipo normal; y 3) misceláneos que incluye otras alteraciones estructurales. El promedio de supervivencia libre de enfermedad fue de 11% para las alteraciones de mal pronóstico, 38% para el cariotipo normal y 52% para otras alteraciones catalogadas de buen pronóstico. Estos datos muestran que los hallazgos de citogenética pueden proporcionar información muy importante para estratificar por riesgo⁴¹.

La t (9; 22) conocida como cromosoma Philadelphia (Ph), se presenta en el 99% de la leucemia mieloides crónicas (LMC) y en alrededor del 25-30% de las LAL del adulto.⁴² En niños se presenta solo en el 5% de los casos con Leucemia linfóide aguda.⁴³ La incidencia aumenta con la edad, y se presenta en aproximadamente el 50% de los pacientes mayores de 50 años.⁴⁴

El cromosoma Ph positivo involucra al proto-oncogen ABL que se encuentra localizado en el cromosoma 9 y al proto-oncogen BCR localizado en el cromosoma 22. El resultado es el transcrito de fusión BCR-ABL, que codifica para una proteína de diferentes tamaños dependiendo de la ubicación del punto de ruptura. La proteína de 190kDa es la que se detecta en más de dos tercios de los pacientes con LLA Ph positivo (77% de los casos), mientras la proteína de 210kDa es la que se presenta típicamente en la Leucemia Mieloide Crónica (95% de los casos de LMC y 20% en LAL). La presencia simultánea de ambas variantes ha sido descrita en un 6%. Estas tienen una actividad de cinasa de tirosina activando diferentes vías de señalización intracelular aumentando la proliferación celular e inhibiendo la apoptosis.^{43,45} En modelos experimentales, la proteína p190bcr-ABL tiene una actividad de tirosina cinasa superior y es más eficaz para estimular el crecimiento de células linfoides.⁴³ La presencia del

cromosoma Ph predice una alta incidencia de la inducción fracaso y recaída después de la quimioterapia.⁴⁶

La t(12;21) codifica el transcrito de fusión *TEL-AML1* (p13;q22), esta alteración genética es la más frecuente en la población pediátrica. Su incidencia es de alrededor del 25% en LLA-B (Leucemia pre-pre -B) con un pico de edad entre los 3 a 7 años de edad.⁴⁷ Esta alteración es de pronóstico favorable tanto en pacientes adultos como en pediátricos.⁴⁸

Presentación clínica y Diagnóstico.

La sospecha diagnóstica de LLA se basa en la identificación de los síndromes que clásicamente integran el cuadro clínico (infiltrativo, hemorrágico, anémico y febril). Los signos y síntomas reportados en la literatura internacional incluyen fiebre (en 61% de los pacientes), hemorragias (en 48%), dolor óseo (en 23%), linfadenopatías (en 50%), esplenomegalia (en 63%) y hepatomegalia (en 68%).

En cuanto al sistema nervioso central cerca del 8-10% de los pacientes al momento del diagnóstico refieren manifestaciones como cefalea, vómitos, alteración en el estado de conciencia o manifestaciones focales (parálisis en pares craneales). Otros sitios de afección extramedular pueden ser testículos, retina, riñón pero cualquier órgano se puede ver envuelto en la infiltración.

La sospecha clínica debe ser complementada con pruebas hematológicas y metabólicas. El estándar de oro para el diagnóstico es el aspirado de médula ósea, de donde se obtiene muestra para realizar estudios de morfología, citoquímica, fenotipo, cariotipo y de biología molecular.⁴⁹ Además, deben realizarse la punción lumbar para análisis de líquido cefalorraquídeo y la radiografía de tórax para la búsqueda de masas mediastinales.⁵⁰

El diagnóstico de certeza se establece al encontrar más del 25% de blastos en la médula ósea y se clasifica en base a la morfología, el inmunofenotipo y las alteraciones citogenéticas.¹

La clasificación morfológica se hace en base a los criterios de la clasificación franco-americana-británica (FAB), clasificándose en 3 subtipos L1, L2 y L3. La clase mas frecuente en la niñez es la L1 (80% de los casos), en esta clase de Leucemia las células leucémicas son pequeñas, homogéneas, sin gránulos y con citoplasma escaso.

La clasificación inmunológica se puede hacer a través de citometría de flujo y se obtienen los siguientes grupos: precursor de células B (pre B temprana o pro B, pre B común y pre B transicional), B maduras, células T, de acuerdo a la positividad de los anticuerpos monoclonales.¹ El fenotipo más común en pacientes con LLA corresponde al de células precursoras B y representa el 80-85% de los casos de LLA infantil. El inmunofenotipo T se asocia con características clínicas de mal pronóstico.⁴⁹ Debido a la escasez de anticuerpos monoclonales por su costo o accesibilidad, en la mayoría de los hospitales en México se debe realizar por lo menos el escrutinio entre células B y T. En algunos casos es posible se reporte coexpresión mieloide.

En relación a las alteraciones citogenéticas, éstas se dividen en dos: las alteraciones numéricas y las alteraciones estructurales. Las numéricas se clasifican en base a la ploidía de las células y se puede hacer por cariotipo por microscopía de luz. Las alteraciones estructurales incluyen traslocaciones, deleciones, inversiones y mutaciones puntuales.

Se han identificado alteraciones citogenéticas que se relacionan con el pronóstico de estos pacientes. Algunas alteraciones numéricas (hiperdiploidia y las trisomías 4, 10 y 17) se asocian con un pronóstico favorable, mientras que otras se relacionan con un resultado adverso (hipodiploidia, tetraploidia).⁵¹ Existen

traslocaciones que se asocian con un buen pronóstico, como el caso de la t(12;21), mientras que otras, como la t(9;22), t(4;11), y t(1;19), parecen influir adversamente en la respuesta al tratamiento y, por ende, en el pronóstico. La t(4; 11) predice un mal pronóstico en niños y adultos, especialmente en pacientes con una respuesta pobre a los esteroides, en lactantes menores de 3 meses y en adultos mayores.⁵²

Como resultado de estudios epidemiológicos, se sabe que los pacientes con edades de 1 año a 9 años 11 meses presentan mejor supervivencia que los que se encuentran fuera de este rango de edad.⁵³ El pronóstico también resulta desfavorable para los pacientes con cuenta leucocitaria de más de 50,000/mm³ al diagnóstico.⁵⁴

La punción lumbar generalmente se realiza al momento del diagnóstico. Para hacer el diagnóstico de infiltración a el sistema nervioso central (SNC) se requiere la presencia de más de 5 leucocitos/ μ L en el líquido cefalorraquídeo (LCR), con blastos en la diferencial.⁵⁵ Su incidencia es en promedio del 5%, sin el apoyo de una adecuada profilaxis se registrara una recaída en hasta el 50 - 75%. Los pacientes adultos con LAL cuentan con una baja incidencia de infiltración inicial a SNC pero al igual que los pacientes pediátricos muestran recaídas frecuentes.⁵⁶

Estratificación del riesgo.

Con base en lo anterior, además de la respuesta a la quimioterapia, se establece el riesgo de falla al tratamiento en cada paciente. A cada paciente se le asigna una categoría de riesgo, cuya nomenclatura tiene variaciones entre los distintos grupos internacionales que se dedican al estudio de esta neoplasia. El protocolo XV del St. Jude Children's Research Hospital estratifica a los pacientes en cuatro grupos de riesgo: bajo, habitual o estándar, alto y muy alto.⁵⁷ En nuestro país, dadas las limitantes para aplicar técnicas de biología molecular, la

mayoría de los centros Pediátricos estratifican a los pacientes en dos grupos de riesgo: bajo o habitual y alto, aunque algunos incluyen también la categoría de muy alto riesgo. Esto, a pesar de que el Protocolo Nacional del Seguro Popular distingue los cuatro grupos de riesgo descritos por el St. Jude Children's Research Hospital.⁴⁹

Tabla 2. Estratificación de riesgo. Protocolo Nacional del Seguro Popular. México.

Riesgo	Bajo o Habitual	Alto
Edad	> 1 año < 10 años	< 1 año > 10 años
Respuesta a prednisona	No blastos en sangre periférica el día 7	Presencia de blastos en sangre periférica el día 7
Respuesta a la inducción	Respondedor temprano	Respondedor lento
Cuenta de leucocitos	< 50,000 leucocitos/mm ³	> 50,000 leucocitos/mm ³
Inmunofenotipo	Pro B, pre B y pre B transicional	T
Citogenética	Hiperdiploidía t(12;21)	t (1;19) t (4;11), t (9;22) t (4;11)
Estado del SNC	SNC 1	SNC 2, SNC 3
Enfermedad extramedular	ausente	SNC Testicular Masa mediastinal

Tratamiento de la Leucemia Linfóide en el niño.

Las modificaciones en los regímenes de tratamiento han cambiado el pronóstico de los pacientes con leucemia. Este es uno de los tratamientos más complejos en la oncología y requiere de la combinación secuencial de múltiples medicamentos con el objetivo de reconstituir la hematopoyesis normal y prevenir el desarrollo de subclonas resistentes. Un segundo objetivo del tratamiento es el proveer una protección adecuada a diversos sitios denominados santuarios (SNC, testículos) y eliminar la enfermedad mínima residual (MRD).

El tratamiento de las leucemias linfoblásticas se divide de manera esquemática en tres fases principales: la inducción a la remisión, la consolidación y el mantenimiento. La inducción a la remisión y la consolidación son similares en los dos esquemas de tratamiento (riesgo habitual y alto riesgo).¹

Inducción a la remisión.

Los enfoques de tratamiento contemporáneos para la LLA infantil apuntan a una inducción de la remisión inicial y restauración de la hematopoyesis normal dentro de aproximadamente 4 a 6 semanas. En la mayoría de los grupos de estudio, este objetivo se logra en aproximadamente el 98% de los pacientes a través de la aplicación sistemática de tres fármacos (un glucocorticoide, vincristina y L-asparaginasa) a la que se puede añadir una antraciclina como un cuarto fármaco.^{58, 59,60}

En los BFM de LLA, la inducción a la remisión es iniciada con 7 días de monoterapia oral con prednisona (y una dosis de metotrexato intratecal en el día 1), que es particularmente útil para evitar las complicaciones relacionadas con extensa lisis de células tumorales. Sin duda, la intensidad de la dosis de la fase de inducción puede tener un impacto importante en el tratamiento general^{58,61}

Sin embargo, en subgrupos específicos de LLA infantil, la necesidad de un régimen de inducción de cuatro fármacos está sujeta a debate y sigue siendo objeto de debate, por ejemplo en el caso de si la adición de una antraciclina a un régimen de inducción de tres fármacos es un beneficio real en ciertos pacientes de bajo o de riesgo intermedio.⁶¹

La finalidad de esta etapa de tratamiento es alcanzar la remisión completa (RC) es la eliminación de cerca del 99% de todas las células leucémicas y restaurar una hematopoyesis normal.

Los criterios para considerar a un paciente en remisión completa son:

- Reconstitución hematopoyética: Biometría hemática dentro de parámetros normales
- Menos del 5% de blastos linfoides en la médula ósea con una diferencial normal.

Consolidación – intensificación.

El objetivo principal del tratamiento de consolidación/intensificación es la erradicación de blastos leucémicos residuales en los pacientes que están en remisión por criterios morfológicos. Es necesario realizar un tratamiento de consolidación / intensificación, ya que los pacientes inducidos con éxito a la remisión, pero que no reciben tratamiento adicional suelen recaer en unos meses. Una llamada re-inducción o tratamiento de intensificación diferida puede mejorar aún más el efecto de la terapia anterior de consolidación/intensificación.⁶¹

Las fases de consolidación / intensificación administradas en los protocolos de los grandes grupos de estudio sobre el tratamiento de la LLA infantil son variables y pueden ser diferentes, por ejemplo, en la administración de fármacos y el número de dosis, el momento, la composición de los fármacos y el contexto global del tratamiento. Por lo anterior los aportes directos de la mayor parte de estas estrategias y / o sus componentes individuales son difíciles de evaluar. Hoy en día, la mayoría de los protocolos utilizan dosis altas de metotrexato (combinado con rescate de ácido folínico), junto con 6-mercaptopurina (6-MP) y / o administraciones prolongados de L-asparaginasa.⁶¹ El Re-tratamiento de inducción consiste principalmente en una repetición tardía de la inducción de la remisión inicial y una fase de intensificación temprana.

Mantenimiento.

El tratamiento de mantenimiento consiste en eliminar la probable enfermedad mínima residual después de la fase de consolidación. El estándar actual de la terapia de mantenimiento es por 2 ó 3 años de tratamiento (desde el momento inicial del diagnóstico) con dosis diaria oral de 6-MP y dosis semanal de metotrexate. La combinación de 6-MP con metotrexato actúa sinérgicamente, el metotrexato inhibe la síntesis de novo de purina, que conduce a una mayor disponibilidad intracelular y el aumento de incorporación de tiopurinas fosforilados en el ADN y RNA.⁶² Durante el tratamiento de mantenimiento, la dosis de 6-MP y

de metotrexato se ajustan de acuerdo a los recuentos de leucocitos o neutrófilos y plaquetas absolutas.⁶¹

Protocolo técnico para la atención de la Leucemia linfocítica aguda en el niño. Seguro Popular.

La segmentación del Sistema de Salud en México contribuyó a generar desigualdades en materia de atención a la salud. Los niños pertenecientes a familias con Seguridad Social tuvieron acceso, de manera más temprana, a las ventajas de una medicina con tecnologías diagnósticas y terapéuticas cada vez más válidas y eficaces. En cambio, los niños hijos de familias sin Seguridad Social tuvieron que enfrentar la enfermedad en condiciones de menor efectividad y de mayor retraso.⁶³

En este contexto, el Seguro Popular ha buscado paliar estas desigualdades. A partir de su entrada en vigor, un número mayor de niños contó con la posibilidad financiera de enfrentar enfermedades de índole catastrófica, situación que se ha asociado a una mejora importante desde un punto de vista humano, social y económico.

El Sistema de Protección Social en Salud (SPSS) surge en el período 2000- 2006 ante la necesidad de proveer una alternativa de seguridad social, mediante un esquema de aseguramiento público y universal, para aquella población que no cuenta con acceso a los servicios de salud. Esto genera una estrategia que procura el acceso integral a los servicios públicos de salud para todos los mexicanos sin distinción de condiciones sociales, económicas o laborales, disminuyendo el pago de bolsillo o desembolso al momento de recibir la atención de su salud, lo que tiene como meta disminuir y eliminar el número de familias que se empobrecen anualmente al enfrentar gastos en salud, sustituyéndose por el pago anticipado de una cuota anual por familia beneficiaria. Los grupos de población beneficiados por el SPSS son los trabajadores no asalariados, los auto-empleados y los desempleados, incluyendo a sus familiares y dependientes

económicos. Esta protección se brinda bajo el esquema del Seguro Popular que es coordinado por la Federación y operado por las entidades federativas. Tiene su origen jurídico el 15 de mayo de 2003, al publicarse en el Diario oficial de la Federación, el decreto por el que se reforma y adiciona la Ley General de Salud (LGS).⁶⁴

El Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos (FPGC) inició en 2004 y se enfocó principalmente a financiar la atención de pacientes con LLA y cuidados intensivos neonatales de recién nacidos prematuros. En el año 2006 se agregaron diez variedades de cáncer y en 2008 se anunció la ampliación de la cobertura a todos los cánceres en pacientes menores de 18 años de edad, con lo cual se amplió el beneficio a quienes padecen cánceres de distintos tipos, entre los que destacan: tumores del sistema nervioso central, linfomas, tumor de Wilms, neuroblastoma y retinoblastoma. Para el 2009 se estimó que se han atendido 4,760 casos a través del FPGC.¹

Existen 47 hospitales acreditados por la Secretaría de Salud para tratar pacientes con cáncer. Esta acreditación garantiza ciertos requisitos de infraestructura así como de capacidad del personal médico y de enfermería. Es importante mencionar que los hospitales se fueron acreditando poco a poco a partir del 6 de enero del 2005 y que las enfermedades que se cubren fueron integrándose a partir de esa misma fecha.

La atención que brindan las unidades hospitalarias se debe realizar cumpliendo con los protocolos clínicos y terapéuticos emitidos por el Consejo de Salubridad General, los cuales también sirven como sustento para estimar los costos derivados de las intervenciones médicas y de la provisión de nuevos servicios. El tratamiento es específico para cada una de las neoplasias malignas. Los esquemas autorizados por el Seguro Popular están fundamentados en ensayos clínicos realizados en el ámbito internacional y adaptados a la situación de nuestro país. La mayoría se basan en protocolos del Children's Oncology Group

(CCG). En la siguiente tabla se describe el esquema de tratamiento utilizado por el Seguro Popular, el cual con la leyenda de “Consejo de Salubridad General”, Identificación de Tratamientos y medicamentos asociados a Gastos Catastróficos, se determina de acuerdo al tipo de riesgo que presente el paciente, ya sea Riesgo Habitual o Riesgo Alto.

Tabla 3. Consejo de Salubridad General. Identificación de Tratamientos y medicamentos asociados a Gastos Catastróficos. LLA Riesgo Habitual.

Categoría : Diagnostico y Tratamiento de Cáncer en Niños.

Enfermedad: Tumores malignos del tejido linfático, órganos hematopoyéticos y de tejidos afines.

LLA Riesgo Habitual

Etapa de tratamiento	Medicamentos
Inducción	<p>De semana 1 a 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • L-asparginasa 10 000 UI/ m²/semanal/8 dosis. • Prednisona 40 mg/m²/28 días. • Vincristina 1.5 mg/m²/días 1,8,15 y 22. • Terapia triple intratecal.
Consolidación y Mantenimiento	<p>De semana 7 a 130.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/diario entre semanas 23 a 130. • Metrotexate 2 gr/m²/24 hrs. Las semanas 7,10,13,16,19,22 (rescate con acido folinico 15 mg/m²/cada 3 hrs hasta 9 dosis.Iniciar a las 48 hrs). • Prednisona 40 mg /m²/siete días en las semanas 8,17, 25, 41, 57, 73, 89, 105. • Vincristina 1.5 mg/m²/días 1 y 8 en semanas 8, 17, 25, 41, 57, 73, 89, 105. • Metrotexate 50 mg/m² IM semanal, de la semana 23 a la 130. • TTI (metrotexate, citarabina, HDC) Semanas 9,12, 15, 18, 25 seguido cada 8 semanas hasta 19 dosis.

Tabla 4. Consejo de Salubridad General. Identificación de Tratamientos y medicamentos asociados a Gastos Catastróficos. LLA Alto Riesgo.

Categoría: Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer en Niños.

Enfermedad: Tumores malignos del tejido linfático, órganos hematopoyéticos y de tejidos afines.

LLA Alto Riesgo.

Etapa de tratamiento	Medicamentos
Inducción	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicina 30 mg/m²/2 días 8, 15, 22 • L-asparginasa 6 000 UI/ m²/días 2,5,8, 12,15, 19, 22, 26. • Prednisona 40 mg/m²/28 días. • Vincristina 1.5 mg/m²/días 1,8,15 y 22. • TTI (Metotrexate, Citarabina, HDC) Semanas 1,2,3,7,11,15, 21,25,31.Luego cada 8 semanas hasta 110.
Consolidación Ciclo 1 intensivo	<p>Semana 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-Mercaptopurina 300 mg/m² a la hora 30. • Metotrexate 2 gr/m²/día 1 (rescate con acido folinico 15 mg/m²/cada 3 hrs hasta 9 dosis.Iniciar a las 48 hrs). <p>Semana 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-Mercaptopurina 75 mg/m²/siete días. • Metotrexate 20 mg/m² IM día 1. • Administrar ciclo 1 en las semanas 6-7, 11-12, 16-17, 21-22, 26-27.
Ciclo 2 intensivo	<ul style="list-style-type: none"> • Etoposido 100 mg/m²/IV dia 1 y 2 en 45 minutos (antes del Ara C). • Citarabina (Ara C) 150 mg/m²/infusión de 24 hrs, en el dia 3. Administrar ciclos en la semana 3, 13, 23.
Ciclo 3 intensivo	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicina 30 mg/m²/IV días 1 y 4. • Citarabina (Ara C) 150 mg/m²/24 hrs dia 3 (Iniciar en el dia 1 de cada ciclo) • L-Asparginasa 10 000 UI/m²/ IM dia 1. • Prednisona 40 mg/m²/día/7 dias. • Vincristina 1.5 mg/m²/ días 1 y 8.
Mantenimiento	<ul style="list-style-type: none"> • 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/vía oral. Diario por las noches. • Metotrexate 40 mg/m²/IM / semanal

Pseudo re inducción

- Ciclo cada 6 semanas
- Prednisona 100 mg/m²/día 5
- Vincristina 1.5 mg/m²/día 1.

En el caso de la Leucemia linfoide aguda infantil el esquema de tratamiento establecido por el Seguro Popular es un protocolo basado en el esquema de tratamiento de leucemias de St Jude Total XV.⁶⁶

Las supervivencias globales (SG) y libres de evento (SLE) en cada una de estas enfermedades dependen de varios factores:

- 1.- Tipo histológico
- 2.- Etapa de la enfermedad
- 3.- Respuesta al tratamiento
- 4.- Presencia de recaída
- 5.- Frecuencia y gravedad de las complicaciones
- 6.- Apego al tratamiento

En las leucemias linfoides agudas la supervivencia global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) han mejorado en los últimos 40 años de cero hasta 70-80% a 5 años.^{1,65}

Justificación

El cáncer infantil constituye un problema de salud para las sociedades modernas, aún cuando las enfermedades hemato-oncológicas no ocupan los primeros lugares en morbilidad y mortalidad generales, tienen gran importancia debido a que algunas presentan elevada incidencia y mortalidad en población infantil o adulta joven. Tal es el caso de las leucemias agudas, consideradas el grupo de neoplasias más frecuente en la edad pediátrica,⁶ las cuales representan aproximadamente el 30% de todos los cánceres diagnosticados en niños menores de 15 años y el 25% de los tumores malignos en niños y adolescentes menores de 20 años.⁷ A escala mundial, su incidencia se estima entre 20 a 35 casos por cada millón de habitantes al año.⁸ Sin embargo, en México, la incidencia es mayor, estimándose una incidencia de 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año.⁹

A pesar de que el cáncer en edad pediátrica representa apenas aproximadamente el 1% de los casos nuevos de cáncer en una población determinada, los mejores resultados del tratamiento se observan en este grupo etario.⁶ En particular, en lo que respecta a la leucemia linfocítica aguda (LLA) el concepto de ser una enfermedad mortal ha cambiado, considerándose en la actualidad altamente curable, este éxito se debe a diferentes factores, principalmente se ha atribuido a la aparición de nuevos y mejores medicamentos quimioterapéuticos, así como a los nuevos agentes y medidas realizadas para evitar, revertir o limitar los efectos secundarios a los mismos. En el caso particular de nuestro país, el aumento en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, en los últimos años, se puede justificar por la implementación del protocolo técnico para el tratamiento de la leucemia linfocítica en el niño del Seguro Popular a través de los recursos del Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos, que permite que un número mayor de niños cuente con la posibilidad financiera de enfrentar enfermedades de índole catastrófica, situación que se ha asociado a una mejora importante desde un punto de vista humano, social y económico.

En nuestro país ya han sido reportados los resultados del Protocolo técnico del Seguro Popular para el tratamiento de la Leucemia linfocítica en niños en algunos centros hospitalarios,^{1,63,65} sin embargo aun no contamos con el reporte de los resultados obtenidos con los pacientes tratados bajo este protocolo técnico en el Hospital General de México por lo cual es imperativo realizar un informe detallado sobre las características clínicas de los pacientes y el tipo de respuesta obtenida, por este Centro Hospitalario. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo de investigación será analizar los resultados obtenidos tras cinco años de experiencia en el tratamiento con el “Protocolo técnico del Seguro Popular versión 2007 para el tratamiento de la Leucemia Linfocítica Aguda del niño de riesgo alto y habitual”, con la finalidad de reportar indicadores como la supervivencia global y libre de enfermedad, recaídas y mortalidad, entre otros, que se ha logrado con la implementación de este Protocolo técnico en nuestra población infantil, y de esta manera comparar nuestros resultados con lo reportado en otros Centros Oncológicos nacionales y extranjeros, y en la medida de lo posible, contrastarlos con lo que ocurre en nuestro Centro Hospitalario. El estudio es factible en virtud de que se cuenta físicamente con los expedientes clínicos de los pacientes atendidos dentro de este programa de salud, no requiriendo ningún tipo de recurso económico para realizarlo y siendo de suma importancia para el tratamiento actual y futuro de nuestra población infantil que padece esta enfermedad.

Objetivos

Objetivo General

- 1) Evaluar los resultados en salud y sobrevida de los niños con Leucemia linfoide aguda atendidos con el Protocolo técnico del Seguro Popular versión 2007 en el Hospital General de México, durante el periodo de 2007-2012, mediante la determinación de mortalidad, recaídas y remisión sostenida.

Objetivos Específicos

1. La evaluación de los resultados en salud comprendió el análisis de los casos de leucemia en términos de la evolución del padecimiento de base hacia la remisión o recaída y en el cálculo de la sobrevida global y la sobrevida libre de evento.
2. Determinar la asociación entre la edad, el recuento de leucocitos al momento del diagnóstico, la morfología Franco-Américo-Británica (FAB), y la presencia de remisión completa al final de inducción, con el desarrollo de recaídas, remisión sostenida y muerte.
3. Describir las características demográficas y las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó una cohorte retrospectiva. Un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

Se realizó un estudio de cohorte por que es un estudio epidemiológico, observacional, analítico, longitudinal retrospectivo, que nos permite analizar y describir las variables sociodemográficas, clínicas, de evolución y del tipo de respuesta al tratamiento, en los pacientes pediátricos incluidos en el presente trabajo.

Se revisarán y analizarán expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia linfocítica aguda inscritos en el Programa del Seguro Popular y que hubieran recibido tratamiento con el protocolo técnico del Seguro Popular versión 2007, en el servicio de Hematología Pediátrica, durante el periodo comprendido de 01 de Enero de 2007 al 31 de diciembre de 2012.

Población en estudio y tamaño de la muestra

Población de estudio: Todos los pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico nuevo de Leucemia Linfocítica Aguda que recibieron tratamiento en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General de México con el protocolo técnico del Seguro Popular versión 2007, en el periodo comprendido a partir del 1 de enero del 2007 hasta el 31 de diciembre del 2012.

Tamaño de la muestra.

Se realizó un estudio piloto, con un muestreo por conveniencia.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión.

- Pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda de recién diagnóstico
- Pacientes tratados en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General de México durante el periodo del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2012.
- Pacientes que recibieron tratamiento con el “Protocolo técnico del Seguro Popular versión 2007 para el tratamiento de la Leucemia Linfocítica Aguda del niño con riesgo alto y habitual”.
- Que durante su tratamiento se encuentren afiliados al Seguro Popular.
- Menores de 18 años.

Criterios de exclusión.

- Pacientes tratados con protocolos diferentes al “Protocolo técnico del Seguro Popular versión 2007 para el tratamiento de la Leucemia Linfocítica aguda del niño de riesgo alto y habitual”.
- Pacientes con expedientes incompletos (Tomos incompletos).

Criterios de eliminación.

- Pacientes que durante su tratamiento pierdan vigencia del Seguro Popular y no reciban tratamiento con protocolo establecido.

Variables y escalas de medición

Variable dependiente: Supervivencia

Variable cualitativa, dicotómica

Se define por la presencia o ausencia de supervivencia, siendo para vivo=0, muerto= 1

Variable Independiente: Tratamiento con el Protocolo técnico para el tratamiento de la Leucemia linfocítica aguda del niño, en su fase de inducción a la remisión.

Otras variables estudiadas:

VARIABLES sociodemográficas: Género, lugar de residencia, clasificación socioeconómica (de acuerdo al Hospital)

VARIABLES clínicas y evolución del padecimiento : Fecha de diagnóstico, fecha de inicio de quimioterapia, fecha de remisión, fecha de recaída, estirpe de acuerdo a la FAB, cantidad de leucocitos al diagnóstico, infiltración a SNC, etc.

Recolección de datos y análisis de los resultados

La información se recolectó directamente de la revisión de expedientes clínicos a través de un instrumento diseñado ex profeso, para posteriormente recabar la información en la base de datos en un archivo del Programa Microsoft® Office Excel 2007 creada para el presente estudio.

Para el análisis estadístico se realizó estadística descriptiva para la estimación de frecuencias y porcentajes de las características sociodemográficas (edad, género), clínicas y de clasificación de riesgo para obtener medidas de tendencia central. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 20.0. Todo el análisis se realizó a un 95% de IC.

Implicaciones Éticas del Estudio

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría I Investigación sin riesgo para el sujeto de investigación.

De acuerdo al artículo 23 de la misma Ley, dado que no existe riesgo alguno para el paciente, el estudio puede realizarse sin necesidad de consentimiento informado o, si acaso, consentimiento informado verbal.

RESULTADOS

1.0 Datos generales. Durante el periodo de estudio comprendido entre el 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2012 se estudiaron a un total de 53 pacientes pediátricos con el diagnóstico de Leucemia linfocítica aguda, que recibieron tratamiento con el Protocolo Técnico del Seguro Popular versión 2007, de los cuales el 69.8% (n=37) correspondieron al género masculino.

En cuanto a su lugar de residencia el estado con mayor incidencia fue el Estado de México con 60.4% de los casos (n=32), seguidos del Distrito Federal con 20.8% de los casos (n=11). El estado de Guerrero presentó el 11.3% de los casos (n=6) y el estado de Oaxaca se reportó con 3.8% (n=2). Solo 2 pacientes fueron originarios del estado de Guanajuato y otros estados de la República. Los datos sobre el lugar de residencia de los pacientes se describen en la tabla 5.

Tabla 5 Lugar de residencia de niños con leucemia aguda linfoblástica

	N=	%	Total. N=53
Estado de México	32	60.4	32
Distrito Federal	11	20.8	11
Guerrero	6	11.3	6
Oaxaca	2	3.8	2
Guanajuato	1	1.9	1
Otros estados.	1	1.9	1

En cuanto a su nivel socioeconómico el 96.2% (n=51) contaban con nivel socioeconómico bajo y solo el 3.8% (n=8) con un nivel socioeconómico medio alto. Esto indirectamente se relacionó con el estado nutricional ya que en su mayoría los pacientes no contaban con un estado nutricional óptimo 47.2% (n=25).

Otro punto a considerar fue la escolaridad de los padres presentando mayor frecuencia los que cuentan con una educación Primaria completa con un 43% de los casos (n=24), seguido de educación Secundaria completa con un 37.7% de los casos (n=20).

1.1 Características generales de los pacientes. Como se mencionó previamente en la población estudiada, su mayoría correspondieron a pacientes del género masculino (68.8%, n=37) y en menor medida pacientes del género femenino (30.2%, n=16). La mediana de edad, fue de 12 años (rango de 1 a 17 años), mostrando una varianza de 33.5. La mediana de edad en los pacientes masculinos fue de 11 años (rango 1 a 17 años) en comparación con las pacientes de género femenino cuya mediana de edad fue de 13 años (1 a 17 años). Las características generales de los pacientes respecto al tipo de riesgo se describen en la tabla 6.

Tabla 6. Datos descriptivos de los niños con Leucemia Linfoide Aguda.

	N=	%	Mediana (años)	Total. N=53
Femenino	16	30.2	13	16
Masculino	37	68.8	11	37

1.2 Cifra de leucocitos. En cuanto la cifra de leucocitos al diagnóstico la mediana fue de 7.5×10^3 /microlitro (rango de 1 a 426×10^3 /microlitro), lo que arrojó una varianza de 3992. Al subdividir a los pacientes acorde a la edad la mediana de leucocitos fue de 5.4×10^3 /microlitro para aquellos por debajo de los 4 años en comparación con 7.7×10^3 /microlitro en aquellos casos mayores de 10 años.

1.3 Riesgo. Acorde al tipo de riesgo el 35.8% (n=19) se consideró de riesgo habitual y el 64.2% (n=34) se consideró de riesgo alto.

1.4 Clasificación Morfológica (FAB). En cuanto a los hallazgos de la medula ósea a diferencia de otros reportes internacionales, en el mayor de los casos fue LAL L2 (FAB)¹. con un 88.7% de los casos (n=47), solamente se registraron 2 casos de estirpe T (2.8% de los casos).

En la tabla 7 se describe las principales justificaciones del tipo de riesgo de los pacientes.

Tabla 7. Principales Justificaciones de riesgo

Factores	N=	%
Sin factores de riesgo	19	35.8
Edad mayor de 10 años	22	41.5
Hiperleucocitosis ($50 \times 10^3/\text{mCL}$)	7	13.2
Edad mayor de 10 años plus hiperleucocitosis	1	1.9
Variante T	1	1.9
Hipodiploidia	1	1.9
Edad e inmunofenotipo T	1	1.9
Infiltración testicular	1	1.9

1.5 Cariotipo. De todas las muestras analizables alrededor de un 46.6% (n=27) no mostraron crecimiento, en un 34.5% (n=20) el cariotipo se considera normal, 3.4% correspondieron a trisomías (anotar cuales), la hiperdiploidia solo se presentó en un caso 1.7% semejante a la hipodiploidia (1.7%). Solamente se registró una translocación específica t(4 ; 7) lo cual representa el 1.7%.

1.6 Infiltración a Sistema Nervioso Central (SNC). No se registró ningún caso de infiltración a SNC durante el periodo de diagnóstico.

1.7 Estudios moleculares. En nuestro hospital se cuenta con la detección del transcrito BCR/ABL para determinar la población de riesgo *Philadelphia (Ph+)* positivo. De un total de 36 muestras viables, solo se reportó 1.7% de positividad (n=1), lo cual concuerda con lo reportado por la literatura médica.⁴³

1.8 Estudios de Inmunofenotipo. De un total de 53 casos válidos, en 5 casos (8.6%) no se realizó la muestra solicitada de Inmunofenotipo, en cuanto a la estirpe B un 3.4% (n=2) correspondió a una LLA pro B (HLA-DR+, TdT+, CD19+, CD22+) la más frecuente correspondió a la LLA Pre B común CALLA + (HLA-DR+, TdT+, CD19+, CD22+, CD10+, CD20+) en 58.6% de los casos (n=34), solo un 6.9% (n=4) correspondieron a leucemias B maduras (HLA-DR+, CD19+, CD20+, CD22+, IgS+) Durante el análisis de la citometria de flujo se concluyó que los marcadores de la estirpe T (CD7+, TdT+,CD2+,CD5+) correspondió a 3.4% de los casos (n=2) y en un 10.3% en Inmunofenotipo no fue concluyente.

Tabla 8. Clasificación de las leucemias por inmunofenotipo.

		TOTAL
LAL de células B	N	40
	%	68.9
LAL de células T	N	2
	%	3.4
Se realizo pero no es concluyente	N	6
	%	10.3
No se realizo	N	5
	%	8.6
Total	N	53
	%	100

1.9 Función de supervivencia. Se calculó la supervivencia global (se consideró el tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento a la última fecha de seguimiento). La media de supervivencia fue 627 días, con una mediana de 592 días (rango de 5 días a 1861 días). La curva de supervivencia de Kaplan-Meier se describe en la Figura 2.

La pendiente de la curva de sobrevida global nos muestra que tanto a 912 días (2.5 años) como a 1825 días (5 años) de seguimiento la sobrevida global de los pacientes con leucemia linfoide aguda fue del 81%, como se observa en la siguiente gráfica (Figura 2).

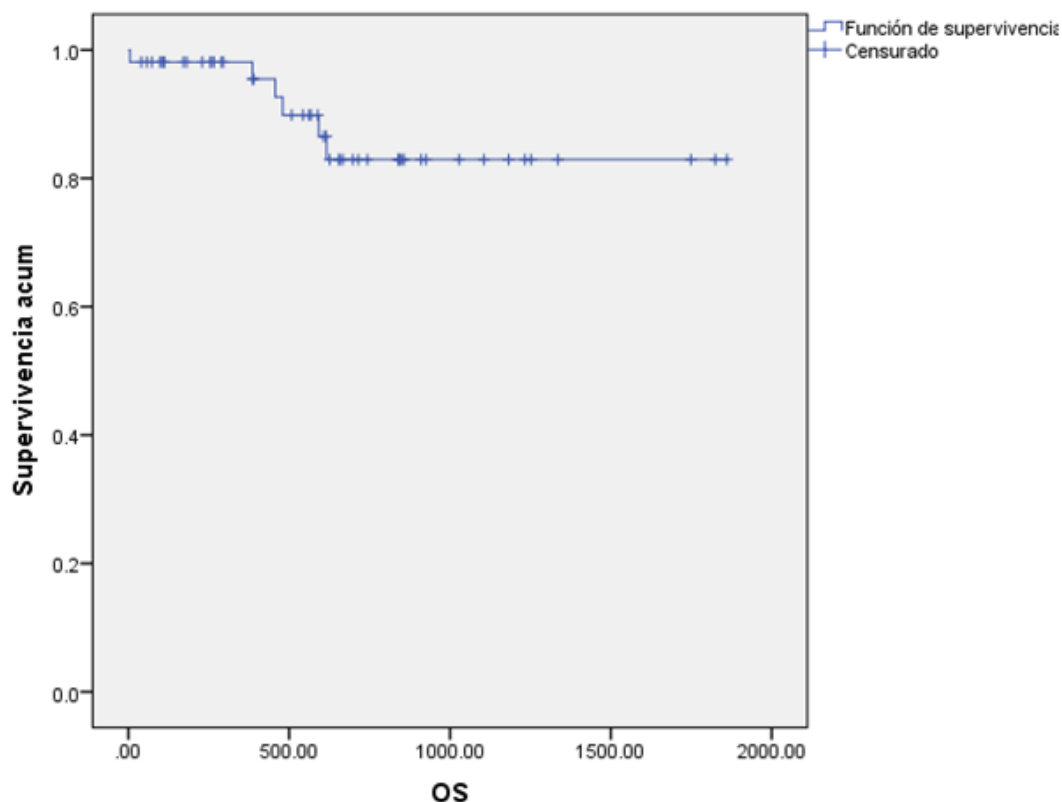


Figura 2 Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para la función de supervivencia

Figura 2. Curva de supervivencia global para niños con Leucemia Linfoide Aguda a 2.5 años y a 5 años de seguimiento.

La supervivencia global acorde a las variables de riesgo (cifra de leucocitos y edad), fueron como a continuación se describe. Para el caso de los pacientes con cifras de leucocitos mayores de 50 000, fue del 100% a un seguimiento de 2.5 años, sin embargo no se observa supervivencia global mayor a este periodo de tiempo. Para el caso de los pacientes con cifras de leucocitos menores a 50 000, estos presentan una sobrevida global del 80% tanto a 2.5 años como a 5 años de seguimiento. Referente a la edad, se observa una supervivencia global

del 100% a 5 años en pacientes menores de 10 años; en el caso de los pacientes mayores de 10 años, se observa una supervivencia global del 70% a 1400 días (3.8 años), como se describe en las Figuras 3 y 4 respectivamente.

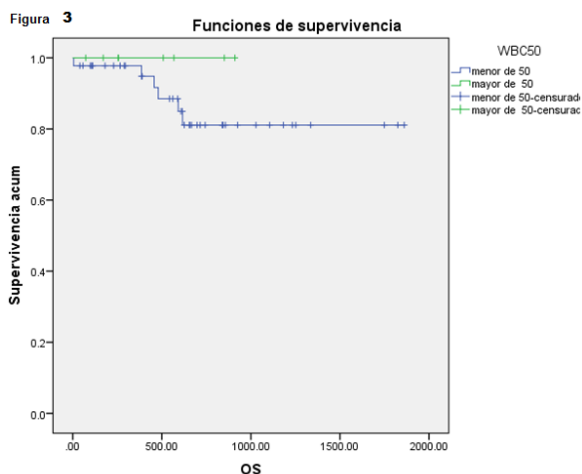


Figura 3 Función de supervivencia acorde a la cifra de leucocitos
Figura 4 Función de supervivencia acorde a la edad

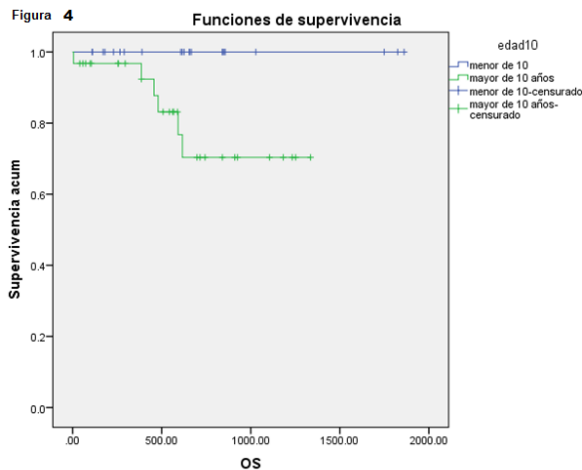


Figura 3. Supervivencia global en pacientes con LAL en relación a cifra de leucocitos.

Figura 4. Supervivencia global en pacientes con LAL en relación a edad.

2.0 Análisis de supervivencia. Se realizó un análisis de regresión de Cox, considerando las diferentes variables de riesgo y su impacto sobre la supervivencia. Los resultados del efecto de las variables se describen en la Tabla 9.

Tabla 9. Análisis de regresión de Cox para la supervivencia global.

Variable	P = , 95% IC	Exp (B)
Riesgo alto versus Riesgo habitual	0.997	3.189
Edad < de 10 años versus edad > 10 años	0.968	24739.635
Cuenta de leucocitos > 50 x 10 ³ /mcl	0.961	0.000**
Género	0.999	1.001

Debido al poco número de casos de inmunofenotipo de estirpe T (n=2), esta finalmente no se consideró para completar la función de supervivencia, dicha situación fue semejante para aquellos casos con positividad al transcrito de fusión BCR-ABL. Dentro del análisis, solo la cuenta de leucocitos mayor de $50 \times 10^3/\text{mcl}$ fue la covariable que mostró un mayor peso sobre la función de supervivencia global.

2.1 Supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia libre de enfermedad se consideró como el tiempo transcurrido entre la fecha de remisión completa y la fecha de recaída o la última fecha registrada en el registro médico. La curva de supervivencia libre de enfermedad fue del 32% a un seguimiento de 2.5 años y como se puede observar en la grafica, esta presenta un descenso gradual siendo del 18% a 3.8 años de seguimiento, como se describe en la Figura 5.

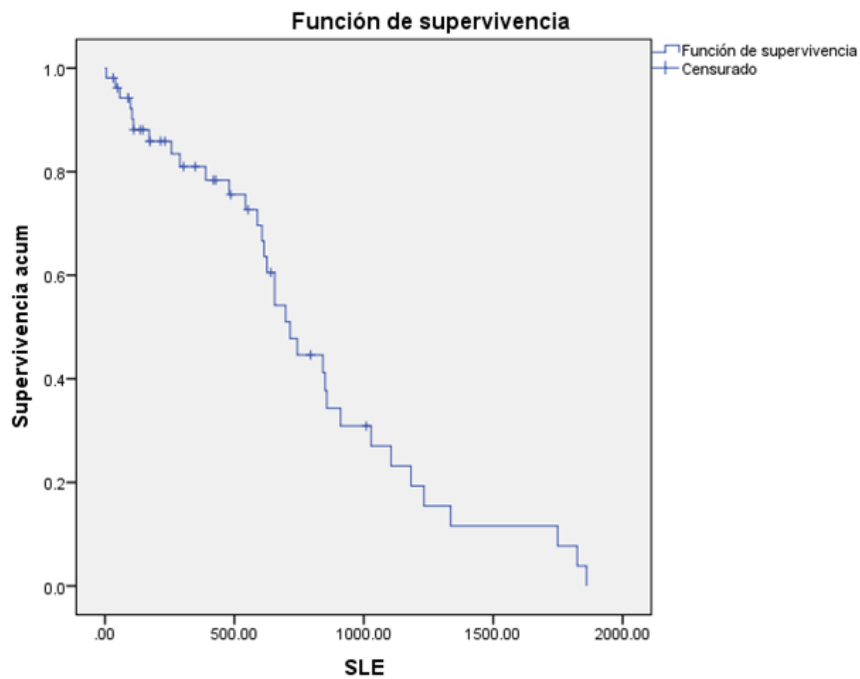


Figura 5.0 |Función de la supervivencia libre de enfermedad

Figura 5. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda.

Se calculó la supervivencia libre de enfermedad acorde a diferentes variables de estudio (Edad y cifra de leucocitos al diagnóstico). En el caso de pacientes menores de 10 años de edad la supervivencia libre de enfermedad es de 20% a 2.5 años de seguimiento, mientras que a 5 años de seguimiento es de solo el 5%. En el caso de los mayores de 10 años, la supervivencia libre de enfermedad es de 38% a los 2.5 años de seguimiento, sin embargo esta es del 10% a 3.4 años de seguimiento y del 0% a a los 3.5 años.

En relación a la cifra de leucocitos al diagnóstico, la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cifras menores a 50 000 leucocitos es de 38% a 2.5 años de seguimiento, disminuyendo paulatinamente hasta llegar a 5% a los 4.9 años de seguimiento. En el caso mayor de los pacientes con cifras mayores de 50 000, se presenta una supervivencia libre de enfermedad del 36% a 2.4 años de seguimiento. Los resultados se describen en la Figura 6.0 y Figura 7.0

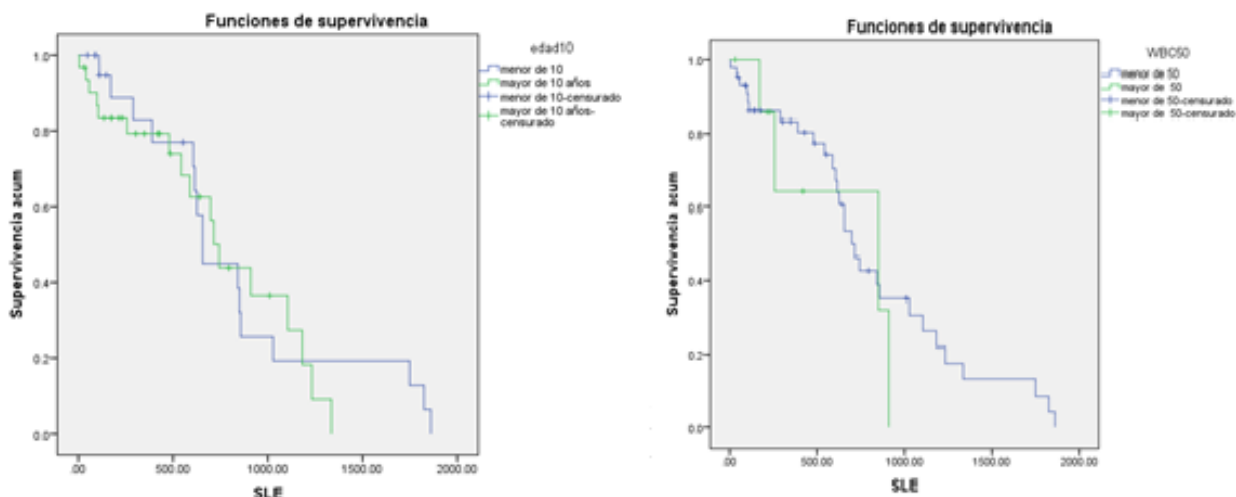


Figura 6.0 Supervivencia libre de enfermedad acorde a la edad

Figura 7.0 Supervivencia libre de enfermedad acorde a la cifra de leucocitos al diagnóstico

Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad acorde a la edad.

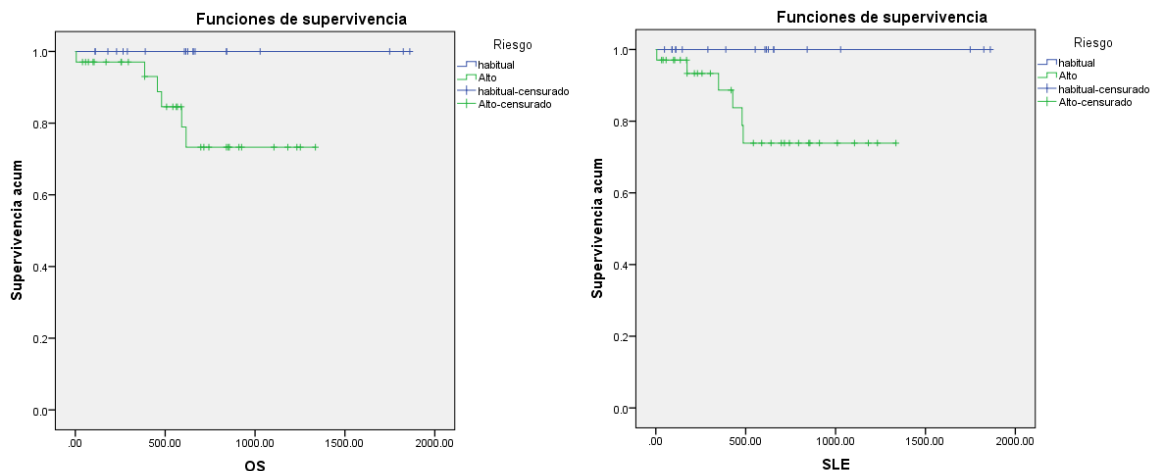
Figura 7. Supervivencia libre de enfermedad acorde a la cifra de leucocitos al diagnóstico.

Al interpretar los resultados del análisis de regresión de Cox sobre la función de supervivencia libre de enfermedad, se observa que ninguna de las variables utilizadas para este análisis fueron estadísticamente significativas. Los resultados se describen en la Tabla 10.

Tabla 10. Análisis de regresión de Cox para la supervivencia libre de enfermedad.

Variable	P = , 95% IC	Exp (B)
Riesgo alto versus Riesgo habitual	0.543	1.582
Edad < de 10 años versus edad > 10 años	0.751	0.802
Cuenta de leucocitos > 50 x 103/mcL	0.765	1.201
Género	0.952	1.026

En cuanto al análisis de la Supervivencia Global (SG) y la Supervivencia Libre de enfermedad (SLE) en relación al tipo de riesgo (Alto o Habitual), se encontró que en el caso de la SG, los pacientes con riesgo habitual presentaron una SG del 100% a 5 años de seguimiento, mientras que para los de Alto riesgo la SG fue de 75% a 3.8 años. Para la SLE en el grupo de Riesgo Habitual fue del 100% a 5 años de seguimiento, mientras que para el grupo de Alto riesgo la SLE fue de 75% a menos de 4 años. Los resultados se describen en la Figura 8.



Gráfica 8 Función de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad acorde al tipo de riesgo (alto versus habitual)

Figura 8. Supervivencia global y SLE en relación al tipo de riesgo (Alto o Habitual).

2.2 Recaídas.

Alrededor de un 81% de los pacientes (n=47) integraron remisión completa, de estos solo 6 se consideraron como leucemias refractarias (10.3%) e iniciaron esquema de rescate acorde a Seguro Popular. Del total de los casos, un 56.9% no presentaron recaída durante el periodo de seguimiento (n=33), un 27.6% (n=16) mostraron recaída a médula ósea, un 3.4% (n=2) mostró recaída a sistema nervioso central y un 3.4% (n=2) mostró una recaída múltiple (médula ósea-recaída).

2.3 Otras variables que pueden impactar con el diagnóstico. De los 53 casos, la media de días de inicio de tratamiento fue de 7.79 días, con una media de 6 días (rango de 1 – 42 días). Se consideró un punto de corte de 7 días y 3 días para valorar su impacto sobre la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Se utilizó el estudio ji-cuadrado para la significancia estadística considerándose un valor de $p < 0.05$ como significativo. En cuanto al grupo de pacientes que iniciaron tratamiento en un lapso menor de 3 días, integraron remisión completa el 100% de los casos (n=6), en comparación con un 87.2% para aquellos que iniciaron en un periodo mayor de 3 días (n=41) con 6 casos de leucemias refractarias sin mostrar significancia estadística ($p = 0.426$, 95% IC). Al grupo de casos que iniciaron tratamiento por encima de 7 días tampoco mostró una significancia estadística sobre la tasa de remisiones completas ($p = 0.674$, 95% IC). Al realizar el análisis de regresión de Cox, los dos periodos de tiempo, no se consideraron significativo sobre la supervivencia ($p = 0.424$, $p = 0.680$, 95% IC).

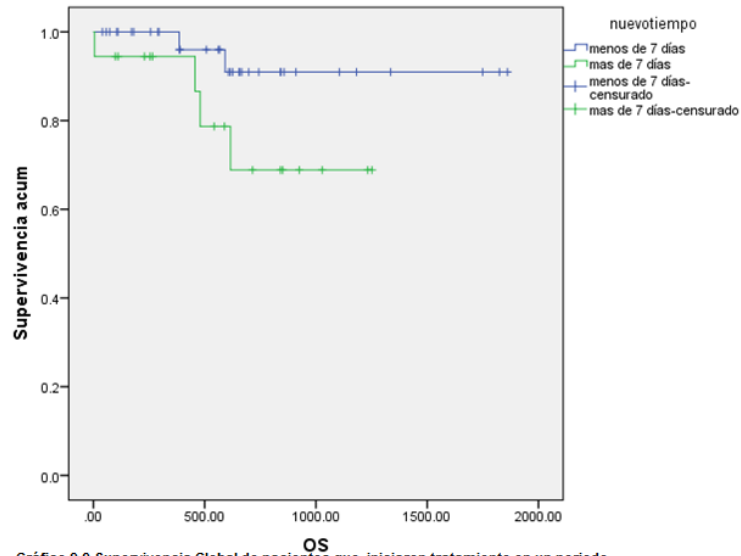


Gráfico 9.0 Supervivencia Global de pacientes que iniciaron tratamiento en un periodo menor de 7 días

Figura 9. Supervivencia global de pacientes de acuerdo al tiempo de inicio de tratamiento respecto al diagnóstico.

DISCUSIÓN

Este estudio describe la experiencia del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en el niño atendida en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General de México, desde el año 2007 al 2012. De acuerdo a lo reportado en la literatura,^{6,7,23,24} la incidencia de leucemia linfocítica aguda del niño en nuestro Centro es similar a la reportada por la literatura mundial y nacional, siendo la leucemia aguda más frecuente en nuestro medio, encontrando que de el total de casos de Leucemias registradas en el servicio de Hematología Pediátrica del HGM, 81% corresponde a Leucemia Linfocítica Aguda contra 12% de los casos de Leucemia mielocítica Aguda.

En cuanto a las características de nuestra población se encontró que la frecuencia del género es igual a la reportada por la literatura internacional, con una tendencia hacia el género masculino, en nuestro caso en el 69% de los casos.^{10,25} En cuanto al lugar de residencia, nuestros datos coinciden con los reportados por Tirado y cols,²⁵ siendo el Estado de México el estado con mayor número de casos de Leucemia. En lo que respecta al nivel socioeconómico y el estado nutricional se observó que existe una asociación directa ya que predominó el estado socioeconómico bajo con estado nutricional inadecuado.

La frecuencia de algunas variables como lo son el transcrito BCR/ABL fue similar a lo reportado en la literatura (1%).^{43,45} Contrario a lo esperado el tipo de Leucemia más frecuente según la clasificación FAB fue la L2 (88.7% de los casos).

El Inmunofenotipo pre B Común CALLA + fue el más frecuente presentándose en el 58.6% de los casos, por lo que de acuerdo a la literatura este resultado concuerda con lo reportado por otras series en frecuencia, no así en porcentaje donde es mayor en hasta 85% de los casos (Dorantes-Acosta y cols.).

Los pacientes con Leucemia linfocítica aguda presentan recaídas a lo largo del tratamiento, estas recaídas pueden dividirse de acuerdo al momento en que las presentan y de acuerdo al sitio donde se manifiestan. En nuestro estudio se observa que de el total de casos estudiados, un 56.9% no presento recaída durante el periodo de seguimiento, mientras un 34.4% presento recaída, lo cual es similar a lo reportado por la literatura internacional en países no desarrollados (30%).¹⁷

El análisis de sobrevida global mostró que en nuestro medio la sobrevida global a 5 años de seguimiento es del 81%, muy similar al reportado por la literatura internacional.^{3,11,17} En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad a 2.7 años de seguimiento esta se reporto en 32%, presentando una disminución progresiva hasta alcanzar el 18% a 3.8 años de seguimiento, estos datos son muy bajos respecto a lo reportado por los grandes Centros Oncologicos a nivel internacional, los cuales reportan SLE de hasta 75%.¹⁷ En cuanto a la SLE y SG respecto al riesgo (Alto o Habitual), en ambos casos fue de 100% a 5 años, para los pacientes de Riesgo habitual y de 75% a menos de 4 años para los pacientes de Alto riesgo.

Se analizo el tiempo de inicio de tratamiento con respecto a la integración de remisión completa, observandose que cuando los pacientes iniciaron el tratamiento en menos de 3 días, integraron remisión completa en el 100% de los casos. No así en aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento despues de 3 días, los cuales presentaron 6% de refractariedad. De la misma forma se analizaron las variables de temporalidad de inicio de tratamiento con respecto a la Supervivencia global, no encontrando resultado estadísticamente significativo.

CONCLUSIONES

El pronóstico de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfocítica Aguda a nivel mundial ha mejorado en forma significativa en las últimas tres décadas.^{3,11} Sin embargo, de acuerdo con los resultados de este trabajo, la mejoría en la supervivencia libre de enfermedad de este grupo de pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda en el servicio de Pediatría de nuestro Hospital General de México (SLE de 18% a 3.8 años de seguimiento) no ha mostrado la misma magnitud que la reportada por otros Centros Oncológicos en los países desarrollados (SLE de hasta el 75% a 5 años de seguimiento ¹⁷), siendo muy similar en cambio a la reportada por países Latinoamericanos (SLE de 24-41%^{19,20,21}).

En cuanto a la sobrevida global, en los pacientes con Leucemia linfocítica aguda en edad pediátrica tratados en nuestro Hospital, se observa una sobrevida global del 81% a 5 años de seguimiento, muy similar a la Sobrevida global reportada por la literatura internacional en países desarrollados la cual oscila entre el 80% al 90% según algunas series,^{3,11,17} así como lo reportado a nivel nacional por el Hospital Infantil de México (SLE de 78% a 115 meses).¹ Es de resaltar que según los datos obtenidos por el presente trabajo, nuestros resultados en cuanto a la sobrevida global son incluso mayores que los reportados por el estudio en 47 Hospitales a nivel nacional, financiado por el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos del Sistema de Protección Social en Salud (2009)¹, en el cual se menciona una Sobrevida global del 20% para pacientes con LAL de riesgo alto y de 40% para LAL de Riesgo habitual. ¹

Uno de los factores que más que impacta en la supervivencia global son las recaídas. En los países desarrollados, las tasas de recaída de hace 20 años eran de 20%; actualmente son de hasta 10%¹⁷. En contraste en nuestra población la tasa de recaída es del 34%, muy similar a lo reportado para países en desarrollo.

Cabe resaltar que un dato que nos parece interesante mencionar es la repercusión que tuvo el tiempo previo al inicio de tratamiento con quimioterapia sobre los resultados de remisión completa de la enfermedad en nuestros pacientes, ya que como observamos en los resultados, aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento en un lapso menor de 3 días, integraron remisión completa en el 100% de los casos, a diferencia de aquellos que iniciaron su tratamiento en un lapso mayor a 3 días en los cuales se documentó refractariedad en el 6% de los casos. No así en la supervivencia en donde no se encontraron resultados estadísticamente significativos con respecto al tiempo de inicio de tratamiento.

Por lo anterior consideramos que un punto importante para reflexionar es el contraste de la supervivencia global alcanzada en pacientes pediátricos con LLA (Leucemia Linfocítica Aguda) en nuestro país respecto a los países desarrollados, en virtud de que existe una importante variabilidad en los porcentajes de respuesta dentro de los Hospitales a nivel nacional, ya que hay Hospitales que reportan Supervivencia Global similar a la reportada por los grandes Centros Oncológicos a nivel mundial, mientras otros reportan supervivencias muy bajas.

Es de llamar la atención, ya que tanto en nuestro Hospital como en los demás incluidos dentro del Programa de Seguro Popular, los tratamientos de quimioterapia se basan en el protocolo técnico del Seguro Popular, el cual a su vez tiene su fundamento en los protocolos de los grupos multicéntricos internacionales, por lo que en teoría deberíamos obtener resultados similares, y en cambio no alcanzamos la tasa de respuesta reportada por estos grupos.

Entre los factores atribuibles en el resultado final se han señalado aspectos étnicos, genéticos, nutricionales, socioeconómicos (asociados al retraso en la búsqueda de apoyo médico) y la dificultad que se tiene para ofrecer el apoyo de soporte que requieren este tipo de pacientes por parte de cada Hospital (experiencia de cada Centro hospitalario, al número de pacientes atendidos, así

como el estado en el cual legan los pacientes a los hospitales), todo lo cual repercute en la frecuencia de muertes tempranas no necesariamente causadas por el tratamiento establecido.

Por nuestra parte y de acuerdo a nuestros resultados, si bien la supervivencia global reportada por nuestro Centro Hospitalario en este trabajo, es similar a la mencionada por los grandes Centros Oncológicos a nivel internacional; la SLE (supervivencia libre de enfermedad) obtenida nos debe impulsar en la búsqueda de nuevos y mejores mecanismos que permitan disminuir nuestros tiempos de atención, tanto en el diagnóstico como en el inicio del tratamiento, ya que es de reconocer el esfuerzo institucional que han realizado los programas de Salud financiados públicamente, en la búsqueda de la salud individual y colectiva, principalmente en lo que respecta a este Sector de la Población tan vulnerable.

Por ultimo este trabajo nos invita a reflexionar y a reconocer que aun a pesar de las dificultades y carencias con las que contamos en nuestro Hospital, siempre se buscara dar la cara a la batalla incansable por la invaluable vida de un paciente, en este caso un pequeño guerrero que nos regala una sonrisa como pago a nuestra labor la cual debe ser ardua, noble e interminable, asi como lo ha demostrado el servicio de Hematología Pediátrica a lo largo de estos años. En el mismo orden de ideas, ya que los resultados no son los que esperaríamos tener, seguiremos en la búsqueda de nuevas alternativas y acciones que permitan lograr nuestros objetivos a mediano y corto plazo, de ahí la importancia de realizar estudios como el presente, que nos permitan mejorar y guiar nuestros pasos a lo largo de nuestra eterna lucha por la vida.

Referencias

1. Perez-Cuevas R, et al. Evaluación de los resultados en salud y sobrevivencia de pacientes menores de 18 años con cáncer, financiados a través del Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos del Sistema de Protección Social en Salud. Centro de Estudios Económicos y Sociales en Salud . Hospital Infantil de Mexico Federico Gómez (HIMFG). México 2009.
2. Geijtenbeek Teunis B.H et al. High Frequency of Adhesion Defects in B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*, Vol 94, No 2 (July 15), 1999: pp 754-764.
3. Pui CH. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030–43
4. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 655–674.
5. Beutler E, Lichtman M, et al. *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; pp:1141-61.
6. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75:2186-2195.
- 7 . O'Brien M, Lacayo NJ. Acute Leukemia in Children. Rakel RE, Bope ET. *Conn's Current Therapy* 2008. Section 6. Acute Leukemia in Children, p. 446-453.
8. Parkin DW, Stiller CS. Childhood cancer in developing countries: environmental factors. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1995;2:411-417.

9. Pérez-Saldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Ávalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: Descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355.
10. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Disponible en http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010.
11. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al, eds. *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975- 1995*, National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1999. Publication 99-4649.
12. Foucar K, Duncan MH, Stidley CA, Wiggins CL, Hunt WC, Key CR. Survival of children and adolescents with acute lymphoid leukemia: a study of American Indians and Hispanics and non-Hispanic whites treated in New Mexico (1969 to 1986). *Cancer*. 1991;67:2125-2130.
13. Pinkel D. Ethnicity and survival in children with acute lymphoid leukemia. *Leukemia*. 1993; 7(suppl 2):146-147.
14. Hord MH, Smith TL, Culbert SJ, Frankel LS, Pinkel DP. Ethnicity and cure rates of Texas children with acute lymphoid leukemia. *Cancer*. 1996;77:563-569
15. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK, eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999.
16. Bhatia S, Sather H, Heerema N, Trigg M, Gaynon P, Robison L. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 15, 2002. Vol 100, Num 6. 1957-64.

17. Rendon-Macías M, Reyes-Zepeda N. Global trend of survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a review of the last four Decades. *Bol Med Hosp Infant Mex*. Vol. 69, Mayo-Junio 2012.153-163
18. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, Gurney JG. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2003;290:2008-2014.
19. Puga B, Cabrera ME. Results of the National Protocol for Antineoplastic Drugs in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Experience at the Hospital del Salvador, 1990-1997. *Rev Med Chile* 1998; 126 (9): 1093-9.
20. Rego MF, Pinheiro GS, Metze K, Lorand-Metze I. Acute leukemias in Piauí :comparison with features observed in other regions in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36 (3): 331-7.
21. Fogliatto L, Bittencoury H, Nunes AS, Salanave PR, Silva GS, Doudt LE, et al. Outcome of treatment in adult acute lymphoblastic leukemia in southern Brazil a modified german multicenter acute lymphoblastic leukemia protocol. *Acta Haematol* 2002; 107 (4): 203-7.
- 22.- Luesma-Goñalons M, Pavlovsky S, Santarelli M, Eppinger M, Dorticos E, Corrado C, et al. Improved results of an intensified therapy in adult acute lymphocytic leukemia. *Annals of Oncology* 1991; 2: 33-9.
- 23.- Dirección General de epidemiología. En compendio de cáncer. Mortalidad-morbilidad. México: Secretaria de Salud, 2000.
- 24.- Sistema Nacional de Información en Salud, SINAIS. SSA. 2001.

25.- Tirado y Mohar. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. *Cancerología* 2(2007):109-120

26. Arteaga-Ortiz L, Buitrón-Santiago N, Rosas-López A, Rosas-Arzate G, Armengolt-Jiménez A, Aguayo A, et al. Acute lymphoblastic leukemia: experience in adult patients treated with hyperCVAD and 0195 Protocol, at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Cohort 2003-2007. *Rev Invest Clin* 2008; 60 (6): 459-69.

27.- Ramos C. et al. Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in two cohorts of Mexican patients. *Rev Med Chile* 2011; 139: 1135-1142

28.- Hanahan D, Weinberg R. The Hallmarks of Cancer. *Cell*.2000; 100: 57-70

29.- Case M, Matheson E, Minto L, Hassan R, Harrison CJ, Bown N, Bailey S, Vormoor J, Hall AG, Irving JA. Mutation of genes affecting the RAS pathway is common in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res*.2008; 68(16): 6803-9

30.- Peng HL, Zhang GS, Gong FJ, Shen JK, Zhang Y, Xu YX. Fms-like tyrosine kinase (FLT) 3 and FLT3 internal tandem duplication in different types of adult leukemia: analysis of 147 patients. *Croat Med J*.2008; 49 (5): 650-69

31.- Markovic A, MacKenzie KL, Lock RB. FLT-3: a new focus in the understanding of acute leukemia. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005 Jun;37(6):1168-72

32.- Wang J, Wang T, Li S, Lin L, Gang Y. Flt-3/ ITD mutation in pediatric leukemia and its clinical significance. *Ai Zheng*. 2007 Jan;26(1):58-63

33.- Rao SS, O'Neil J, Liberator CD, Hardwick JS, Dai X, Zhang T, Tyminski E, Yuan J, Kohl NE et al. Inhibition of NOTCH signaling by gamma secretase

inhibitor engages the RB pathway and elicits cell cycle exit in T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. *Cancer Res.* 2009;69(7):3060-8

34. Bhatia S, Kaul D, Varma N. Potential tumor suppressive function of miR-196b in B-cell lineage acute lymphoblastic leukemia. *Mol Cell Biochem.* 2010 Jul;340(1-2):97-106

35. Haanpaa M, Reinman M, Nikkila J, Erkkö H, Pylkas K, Winqvist R. Mutation analysis of the AATF gene in breast cancer families. *BMC Cancer.*2009;9 :457

36.- Matloub Y, Lindermulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate:results of the Children's Cancer Group (CCG)1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology group. *Blood* 2006;108:1165-1173

37.- Sancho JM, Morgades M, Arranz R, Fernández-Abellán P, Deben G, Alonso N, et al. Practice of central nervous system prophylaxis and treatment in acute leukemias in Spain. Prospective registry study. *Med Clin (Barc).* 2008;131 (11) 401-5

38.- Jabbour E, Thomas D, Cortes J, Kantarjian HM, O'Brien S. Central nervous system prophylaxis in adults with acute lymphoblastic leukemia: current and emerging therapies. *Cancer* 2010; 116 (10):2290-300

39. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, Geiger TL, Khan RB, Sandlund JT. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer.*2005;45 (1): 10-5

40. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the Cancer and Leukemia Group B experience. *Blood* 1999;93:3983
41. Mancini M, Scappaticci D. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia(ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood* 2005;105:3434-3441
42. Jabbour E, Faderl S. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clinic Proceedings* 2005;80(11):1517
43. Ravandi F. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 1043–1063.
44. Hoelzer D. Advances in the management of Ph-positive ALL. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:804–5.
45. Radich JP. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:21.
46. Kurzrock R, Kantarjian H, Druker B, Talpaz M. Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias: From Basic Mechanisms to Molecular Therapeutics. *Ann Intern Med.* 2003;138:819-830.
47. Zelent A, Greaves M. Role of the TEL-AML1 fusion gene in the molecular pathogenesis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncogene* 2004;23(24):4275-83
48. Rainondi SC, Williams DL, Callihan T. Nonrandom involvement of the 12p12 breakpoint in chromosome abnormalities of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1986;68:69

49. Dorantes-Acosta E, et al. Comparison, in relation to outcome, of the clinical characteristics at diagnosis of children with acute lymphoblastic leukemia affiliated with the Seguro Popular insurance program. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):190-196.
50. Tefferi A, Killmann NM. Globalization of treatment strategies in leukemia: challenges and responsibilities. *Leukemia* 2008;22:1093-1094.
51. Raimondi SC, Pui CH, Hancock ML, Behm FG, Filatov L, Rivera GK. Heterogeneity of hyperdiploid (51-67) childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1996;10:213-224.
52. K Mrózek, Harper D. Cytogenetics and Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 991–1010.
53. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1535-1548.
54. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004;104:2690-2696.
55. Matrangelo R, Poplack D, Bleyer A, et al. Report and recommendation from the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: biologic bases for staging, stratification and treatment, *Med Pediatr Oncol* 1986;14:191.

56. Lazarus H, Richards S. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC.UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006;108:465-472.
57. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29:551-565.
58. Pui CH, Evans WE. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006;354:166-78.
59. Aricò M, Valsecchi MG, Rizzari C, Barisone E, Biondi A, Casale F, et al. Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Münster based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2008;26:283-9.
60. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008;111:4477-89.
61. Stanulla M, Schrappe M. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Seminars in Hematology*, Vol 46, No 1, January 2009, pp 52–63.
62. Dervieux T, Hancock ML, Evans WE, Pui CH, Relling MV. Effect of methotrexate polyglutamates on thioguanine nucleotide concentrations during continuation therapy of acute lymphoblastic leukemia with mercaptopurine. *Leukemia*. 2002;16:209-12.

63. Manuell-Lee G, Cortés-Gallo G, Medina A, Garduño J. Results in children with acute lymphoblastic leukemia affiliated with the Social Health Protection System. Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69(3):151-152.

64. Catalogo Universal de Servicios de Salud 2008. Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Secretaria de Salud.

65. Seguro Popular. Evaluación de Consistencia y Resultados 2011-2012. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social.

66. "Protocolo de la atención para Leucemia Linfoblástica. Guía Clínica y Esquema de Tratamiento". Instituto nacional de Salud Pública, validado por el Consejo de Salubridad General, los Institutos Nacionales de Salud y la Comisión Nacional de Protección Social en Salud.

www.salud.gob.mx/unidades/dgpfs/micsitio/ptcia.