

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE, HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE



TESIS

EXPERIENCIA CLÍNICA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SOBREVIVENCIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE, IMSS”

Para obtener el diploma de especialista en:

HEMATOLOGIA PEDIATRICA

Número de registro 2018-1302-024

Presenta

Susana Gabriel Gómez

Tutor

Dra. Janet Margarita Soto Padilla

Médico Adscrito del servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE CMNO

Asesor Metodológico

Dr. Juan Carlos Barrera de León

Doctor en ciencias medicas, médico pediatra en la UMAE CMNO HP.

Guadalajara, Jalisco

Abril del 2018



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.



DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACION DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
U.M.A.E. PEDIATRIA. CENTRO MEDICO NACIONAL OCCIDENTE
GUADALAJARA, JALISCO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN
COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

2018 – 1302 – 024

**En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el
aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:**

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

SUSANA GABRIEL GÓMEZ

**“EXPERIENCIA CLÍNICA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SOBREVIDA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE, IMSS”**

DIRECTOR DE TESIS
DRA. JANET MARGARITA SOTO PADILLA

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN

Guadalajara, Jalisco, México, 14 de mayo de 2018

IDENTIFICACIÓN DE UNIDAD PARTICIPANTE

UNIDAD PARTICIPANTE:

UMAE CMNO Pediatría IMSS

DIRECCION: Av. Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia

CIUDAD: Guadalajara

ESTADO: Jalisco

CP: 34340

Tel 36 68 30 00

IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES

INVESTIGADOR:

Dra. Susana Gabriel Gómez

Residente de Hematología Pediatría, adscrito a la UMAE CMNO, Guadalajara, Jalisco

Dirección: Av. Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco,

CP C.P.34340, Teléfono: 3335069663

Correo: susana.gabriel.21@gmail.com

TUTOR:

Dra. Janet Margarita Soto Padilla

Área de Adscripción: Médico Adscrito del servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE, HP, CMNO, IMSS

Dirección: Av. Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CP 34340

Correo: sirenajenet@hotmail.com

Teléfono: 36 68 30 00 Ext 32695

ASESOR METODOLÓGICO:

Dra. Juan Carlos Barrera de León

Área de adscripción: Director de educación e investigación en salud de la UMAE, CMNO, IMSS

Dirección: Av. Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CP 34340

Correo: jcbarrer@hotmail.com

Teléfono: 36 68 30 00 Ext 32695

ASESOR ACADÉMICO:

Dr. José Luis Toro Castro

Área de adscripción: Médico Adscrito del servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE, HP, CMNO,IMSS

Dirección: Av. Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CP 34340

Correo: torocjl@hotmail.com

Teléfono: 36 68 30 00 Ext 32695

ABREVIATURAS

LMC: Leucemia mieloide crónica

LNC: Leucemia neutrofilica crónica

LMMJ: Leucemia mielomonocítica juvenil.

SMD: Síndromes mielodisplásicos

TMT: Trastorno mieloproliferativo transitorio

TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

TCMH: Trasplante de células madre hematopoyéticas

ITQ: Inhibidor de tirosin quinasa o cinasa

IFN : Interferón

TKD: Dominio tirosin-kinasa

ABL: Humano del oncogén Murino Abelson

BCR: Breakpoint cluster región

SEER: Programa de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales.

FDA: Administración de Alimentos y Fármacos de EE. UU.

EMA: Agencia Médica Europea.

ASH: Sociedad Americana de Hematología

ELN: European Leukemia Net

FAB: cooperación French-American-British

OMS: Organización Mundial de la Salud.

NIH:National Cancer Institute

NCN%: Número de copias normalizado.

IS: Escala Internacional

FISH: Hibridación fluorescente in situ

qPCR : Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa cuantitativa

PCR : Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

Ph: Cromosoma Filadelfia

HLA: Antígeno leucocitario de histocompatibilidad

DEC: donador emparentado con compatibilidad

AMO: Aspirado de médula ósea

GB: Glóbulos blancos

CMV: Virus sincitial respiratorio

VEB: Virus del Epstein Barr

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

RCC: Respuesta citogenética completa

RCP: Respuesta citogenética parcial

RCm: Respuesta citogenética menor

RCmin: Respuesta citogenética mínima

RCM: Respuesta citogenética mayor

RM: Respuesta Molecular

RMM: Respuesta Molecular Mayor

NCN%: Número de copias normalizado

RM4.0: (reducción ≥ 4 log; $\leq 0,01\%$ IS)

RM4.5 (reducción $\geq 4,5$ log; $\leq 0,0032\%$ IS)

RM5.0: (reducción ≥ 5 log; $\leq 0,001\%$ IS).

TFG: Tasa de filtrado glomerular

SG: Supervivencia general (global)

HP: Hospital de Pediatría

CMNO: Centro medico nacional de Occidente

UMAE: Unidad médica de Alta Especialidad

mm: milímetros

gr: gramos

dl: decilitro

TABLA DE CONTENIDO

	PAGINAS
1. RESUMEN.....	9-10
2. HISTORIA E INTRODUCCIÓN	11-13
3. ANTECEDENTES:.....	13-20
4. EPIDEMIOLOGIA:.....	21-22
5. MARCO TEÓRICO.....	23-47
6. JUSTIFICACIÓN.....	48-50
7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	51
8. HIPÓTESIS DEL. TRABAJO.....	51
9. OBJETIVOS.....	52
10. MATERIAL Y METODOS (METODOLOGÍA)	
9.1 Diseño de estudio.....	53
9.2 Lugar del estudio	53
9.3 Definición del Universo de estudio.....	53
9.4 Tamaño de muestra.....	53
9.5 Criterios de selección.....	54
9.6 Variables de estudio.....	55
9.7 Definición Operacional de las variables.....	57
9.9 Procedimiento.....	59
10. Análisis Estadístico.....	56
11. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y MATERIALES.....	58
12. PRESUPUESTO/FINANCIAMIENTO.....	58
13. ASPECTOS ÉTICOS.....	55
14. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	57-58
15. RESULTADOS:.....	60-75
16. DISCUSIÓN:.....	76-84
17. CONCLUSIONES:.....	86-90
18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91-93
19. ANEXOS	94-109

RESUMEN

Introducción: La LMC es una panmielopatía clonal que incluye todos los linajes de las células hematopoyéticas. El recuento de glóbulos blancos puede resultar extremadamente elevado, la médula ósea no muestra un número alto de blastos leucémicos durante la fase crónica. Se caracteriza, casi siempre, por la presencia del cromosoma Ph, traslocación entre los cromosomas 9 y 22; t(9;22) que produce la fusión de los genes *BCR* y *ABL*.

Objetivos: Conocer las características clínicas, factores asociados, diagnóstico, tratamiento y respuesta al tratamiento con los ITQ, en pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC. Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, incluyó población pediátrica (0-15 años 11 meses) en un periodo de 10 años. Criterios de Inclusión: Diagnóstico tanto clínico, laboratorial, citogenética y molecular de LMC; edad: 0 meses a los 15 años 11 meses de edad y que contaban con los datos completos en el expediente clínico. Criterios de Exclusión: No contaban con expediente clínico completo. Se realizó estadística descriptiva de la población estudiada, con recuento de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Para variables cuantitativas se calculó mediana y los rangos.

Resultados: Se estudio un total de 21 pacientes con diagnóstico de LMC en la infancia, 12 (57%) género femenino y 9 (43%) género masculino. La edad al diagnóstico tuvo una mediana de 11 años (1 a 10.14 años); la edad actual de los pacientes tiene una mediana de 15 años, (3 y 24 años). La mediana del tiempo de evolución en meses del cuadro clínico fue de 20 meses (0.16 a 24 meses); existió una correlación entre el tiempo de evolución y el tamaño de la esplenomegalia con un valor de correlación de 0.504. En el frotis de sangre periférica y AMO, todos excepto un paciente (1/21) se reporto al diagnóstico con fase acelerada (4.8%). El tratamiento inicial fue con Imatinib con una mediana de 300 mg (100 a 400 mg) como dosis inicial, la dosis actual de Imatinib reportó una mediana de 400 mg (200 a 300 mg). El uso de ITQ de segunda línea se reporto en cuatro pacientes (19%) Dasatinib en 4 pacientes (19%) y Nilotinib en 2 pacientes (9.5%).

El valor de correlación de la respuesta molecular con la respuesta hematológica si fue estadísticamente significativa con un valor de correlación de 0.621 ($p=0.188$). Conclusiones: Las características clínicas y de laboratorio son similares a lo descrito en la bibliografía en la población adulta. Es de gran importancia para un correcto tratamiento y mejor pronóstico establecer el tipo de respuesta molecular y evaluación de la respuesta al tratamiento. En nuestro centro CMNO HP contamos con los medios para poder establecer el diagnóstico, tratamiento y seguimiento para incrementar la sobrevida y mejor pronóstico de nuestros pacientes.

HISTORIA DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

Las primeras descripciones de leucemias en la literatura científica corresponden a dos casos de leucemia mieloide crónica, descritos casi simultáneamente.

La leucemia Mieloide Crónica (LMC) fue descrita por primera vez en 1845 por Hughes Bennet, quien mencionó que se trataba de una enfermedad infecciosa que causaba hipertrofia en hígado y bazo, hasta provocar la muerte. Sin embargo, pocas semanas después, Rudolf Virchow publicó un caso similar en el que mencionaba que la enfermedad no era infecciosa y que implicaba un incremento en el número de células sanguíneas, por lo que acuñó el término de leucemia (del griego *leucos*, que significa célula blanca).^{1,2,3}

En 1870, Neumann reconoció que las células de tipo leucémico descritas se originaban en la médula ósea y casi cien años después, en 1960 Nowel y Hun- Gerford describieron que en este padecimiento existía un cromosoma anormal que se presentaba en todos los casos de esta leucemia. No obstante, fue hasta el año 1973 (1975) que Janet Rowley describió que el cromosoma anormal era provocado por una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, dando el nombre de cromosoma Philadelphia.^{1,2,3}

A principios de la década de los 80`s se comprobó que el gen ABL, homólogo humano del oncogén Murino Abelson, localizado normalmente en el cromosoma 9, se encontraba trastocado en el cromosoma Philadelphia en la LMC. Posteriormente se demostró que la zona de fusión de ABL en el cromosoma 22 ocurría en una región constante a la que se denominó *breakpoint cluster región (BCR)*.¹

En modelos murinos el gen de fusión BCR-ABL era capaz de iniciar un proceso de transformación maligna lo que demostraba su papel central en la patogénesis de la LMC. A principios de los años 90`s, Brian Druker, en colaboración con científicos de Ciba-Geigy, exploraron la aplicación de derivados de 2 fenilaminopirimidina para inhibir la oncoproteína BCR-ABL.²¹

En 1996 se publicaron los primeros resultados preclínicos sobre la capacidad del compuesto “CGP57-148B” de inhibir de forma selectiva in vitro la proliferación de unidades formadoras de colonias granulocíticas - macrofágicas de pacientes con LMC. Este compuesto se conoce como Imatinib y constituye el tratamiento estándar en la LMC en la edad pediátrica. ¹

Los progresos alcanzados en el conocimiento de la etiopatogenia de esa enfermedad permitieron el diseño y desarrollo del primer exponente de lo que hoy se conoce como terapia molecular o dirigida que, además de evolucionar el pronóstico y el tratamiento de los pacientes con LMC tanto en edad pediátrica y adultos, ha conducido a muchos de los esfuerzos de investigación no solo a este tipo de leucemia, sino también a otros tumores malignos. ¹

INTRODUCCIÓN

Las leucemias en la infancia y son cánceres del sistema hematopoyético debido a una transformación maligna del progenitor linfoide y mieloide. Las leucemias son la primera causa de mortalidad relacionada con cáncer en los Estados Unidos de América. Aproximadamente 3,250 niños y adolescentes menores de 20 años de edad son diagnosticados con leucemia. ⁴

Para los años 1986 a 1994 las leucemia representaron el 32% de los cánceres en los menores de 15 años de edad y 26% de los pacientes menores de 20 años. ¹

El incremento de leucemia para el total de la infancia varía marcadamente con la edad, siendo del 17% en el primer año de vida, incrementando al 46% para los dos y tres años de edad; descendiendo a solo 9% para los 19 años de edad. ⁴

ANTECEDENTES

Existen pocos ensayos clínicos dado que la LMC es una enfermedad rara en los niños, ya que representa solo el 2-3% de las leucemias pediátricas diagnosticadas, a su vez existen pocos ensayos clínicos sobre el uso de inhibidos de tirosin-quinasa en este grupo de edad están disponibles. Una vez que el Imatinib fue aprobado para su uso en LMC infantil, se decidió emplearlo como tratamiento de primera línea a la misma dosis (considerada como alta) también en niños con LMC en fase crónica recién diagnosticada, incluidos aquellos con un HLA donante hermano.⁵

El grupo británico, realizó una publicación (Giona y cols) con el propósito de informar sobre la respuesta dosis altas de Imatinib y su resultado a largo plazo en niños y adolescentes con LMC, ya sea sin tratamiento previo, resistente ò intolerante a IFN realizado en nueve centros pediátricos italianos.⁵

Se incluyeron pacientes menores de 18 años con el diagnóstico inicial de LMC en fase crónica, el estudio fue diseñado para estandarizar el manejo de la enfermedad en pacientes pediátricos. La tipificación de HLA se realizó en todos pacientes y posterior la aprobación del uso de Imatinib, se inicio en los pacientes que contaban incluso con hermano HLA idéntico. Inicialmente, el Imatinib fue suministrado en cápsulas de 100 mg

y para los niños con LMC resistente o intolerante a IFN, se administró a dosis diaria de 340 mg/m².⁴ Se recomendó el uso de hidroxycarbamida a una dosis de 100 mg/kg/ d; en pacientes no tratados previamente y con conteos de glóbulos blancos muy altos.⁵

Desde diciembre de 2007, con el objetivo de reducir las alteraciones óseas y la desaceleración de las tasas de crecimiento y mejorar el cumplimiento del tratamiento, se decidió administrar Imatinib a la misma dosis (340 mg/m²/d) durante 3 semanas mensuales (terapia intermitente) en pacientes con BCR-ABL1 persistente de acuerdo a la escala International Scale (IS) (durante al menos 12 meses) $\leq 0.01\%$ y en aquellos con respuesta molecular mayor (RMM) y que no cumplieran con el tratamiento.⁵

Las evaluaciones de la morfología y citogenética en médula ósea se planificaron antes y durante el tratamiento con Imatinib cada 3 meses; con al menos 20 metafases evaluables para establecer la respuesta; se recomendó la hibridación fluorescente in situ (FISH) cuando se logró una respuesta citogenética completa (RCC). La reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa (qPCR) en sangre periférica mensual y en médula ósea cada 3 meses, programadas para la monitorización molecular. Los criterios de respuesta hematológica y citogenética se definieron de acuerdo con las recomendaciones europeas de LeukaemiaNet. Los resultados mostrados abarcaron un periodo desde marzo de 2001 hasta febrero de 2013, se reportó un total 47 pacientes con Ph en fase crónica, con una edad media de 11.8 años (rango, 2.8-17.9) al momento del diagnóstico, se inscribieron en nueve centros pediátricos italianos; este estudio, fue denominado CML-Petit-01. A partir de 2003, se inició Imatinib en 39 pacientes recién diagnosticados, incluidos 16 con un hermano con HLA idéntico. La dosis diaria inicial de Imatinib fue de 340 mg/m² evaluando los efectos secundarios y la respuesta, principalmente durante los primeros 6 meses de tratamiento. La media de dosis diaria de Imatinib durante los primeros 6 meses de tratamiento fue significativamente mayor en hombres que en mujeres (326 mg/m² vs. 245 mg/m², P = 0.0154). Todos los pacientes alcanzaron la dosis planeada (340 mg/m²) de Imatinib después de un período máximo de tratamiento de 8 meses.⁵

No se encontró ninguna asociación entre la dosis de Imatinib administrada durante los primeros 6 meses de tratamiento y la probabilidad de lograr una respuesta.⁵

Los efectos secundarios relacionados con Imatinib observados en los pacientes ocurrieron de manera temprana, dentro de los primeros 6 meses. En este estudio se informa sobre los resultados del tratamiento, el monitoreo de la respuesta, el manejo y el resultado durante un largo período de observación en una cohorte de pacientes menores de 18 años al momento del diagnóstico; la dosis de Imatinib, 340 mg/m²/d, equivalente en términos de exposición al fármaco a la dosis para adultos de 600 mg diarios, se empleó por primera vez, en niños resistentes y/o intolerantes al IFN. Existen pocos estudios sobre los resultados del tratamiento que estén disponibles en esta categoría de pacientes tratados con altas dosis de Imatinib y no se han informado datos sobre el resultado a largo plazo y la monitorización.⁵

El análisis de los datos obtenidos a lo largo de los años de varios estudios con ITQ en LMC en pacientes adultos permitió (ELN) definir los puntos finales del tratamiento, un mejor enfoque para evaluar y monitorear la respuesta, la interpretación de pruebas moleculares y citogenéticas y el papel del HSCT alogénico.⁵

En este estudio, se encontró que una dosis diaria de Imatinib de 340 mg/m² era tolerable. La toxicidad hematológica, (trombocitopenia y/o neutropenia), se produjeron en el 42% de los pacientes durante el primer año de tratamiento y se asociaron con efectos secundarios gastrointestinales en cinco casos. El deterioro del crecimiento a largo plazo y/o la alteración del metabolismo óseo fueron efectos secundarios indeseables que afectaron a los niños que iniciaron Imatinib en la edad prepuberal, pero fueron reversibles cuando se administró Imatinib de manera intermitente, con pacientes alcanzando gradualmente la altura diana media.⁵

Casi la mitad de los pacientes suspendieron el tratamiento intermitente debido a eventos adversos, TCMH alogénico o falla de la respuesta molecular profunda persistente, a lo largo del período de observación.⁵

Dado que la interrupción del tratamiento no se consideró una práctica habitual en la LMC infantil, se tuvo en cuenta, como un factor de decisión importante las fluctuaciones de la respuesta después del inicio del Imatinib. Por lo tanto, se suspendió el tratamiento de manera intermitente en dos niños adicionales con respuesta molecular sostenida y duradera. La monitorización molecular regular confirmó RMM persistente en los tres pacientes más de 34 meses desde la interrupción de Imatinib⁵

En conclusión en este estudio el Imatinib a una dosis de 340 mg/m² es una terapia segura y efectiva en niños y adolescentes con LMC en fase crónica, proporcionando una respuesta molecular sostenida.⁵

Un programa intermitente de tratamiento con Imatinib no pareció perjudicar el resultado de la enfermedad en respondedores moleculares. Para los pacientes que son candidatos adecuados para HSCT, el Imatinib proporciona una opción de puente segura, sin mayor riesgo. Dado que los pacientes pueden perder su respuesta, se requiere un monitoreo molecular cercano y regular y una evaluación centralizada del nivel de transcripción en un laboratorio de referencia.⁵

Los estudios realizados en pacientes adultos han demostrado que una respuesta molecular temprana al Imatinib predice el resultado clínico en la leucemia mieloide crónica. Aunque Imatinib es efectivo para la mayoría de los niños con LMC se estima que aproximadamente el 13% a 25% de los niños tienen una respuesta pobre.⁶

Millot y cols, realizaron un estudio, en el Hospital Universitario de Poitiers, en Francia; donde se investigó el impacto del nivel de transcripción de BCR-ABL1 medido 3 meses después de comenzar con Imatinib. Se trató de una cohorte de 40 niños con LMC; los niños con una relación BCR-ABL1/ABL superior al 10% a los 3 meses después el inicio de Imatinib tuvieron un tamaño de bazo más grande y un recuento de glóbulos blancos más alto en comparación con aquellos con BCR-ABL1/ABL < 10%. Los niños con BCR-ABL1/ABL < 10%, 3 meses después a partir de imatinib tuvieron mayores tasas de respuesta citogenética completa y respuesta molecular mayor a los 12 meses en comparación con aquellos con BCR-ABL1/ABL > 10%. Se obtuvo una mediana seguimiento de 71 meses (rango, 22-96 meses), BCR-ABL1/ABL < 10% correlacionado con una mejor supervivencia libre de progresión. Por lo tanto, la respuesta molecular temprana a los 3 meses predice resultado en niños tratados con Imatinib para LMC.⁶

Participaron pacientes menores de 18 años de edad, con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica. Los pacientes recibían Imatinib 260 mg/m² al día; se incluyó el estudio de médula ósea, incluyendo morfología, citogenética y análisis molecular al diagnóstico, a los tres meses y a los doce meses después de iniciar el tratamiento. Los niños y

adolescentes con un índice BCR-ABL >10% tres meses después de iniciar el Imatinib tuvieron un score de Sokal al diagnóstico, descrito con un esplenomegalia, mayor conteo de glóbulos blancos comparado con el índice de Sokal comparado con los que tuvieron un índice BCR-ABL1/ABL <10%.⁷ La dosis de Imatinib administrada los primeros tres meses de tratamiento fue similar en los pacientes con índice BCR-ABL1/ABL >10 (p=.209) (media 242 mg/m², rango 132-318) y los que tuvieron un índice <10% a los tres meses (media, 250 mg/ m², rango, 300-342). Dos niños progresaron a fase blástica, 25 y 42 meses después de iniciar el tratamiento con imatinib (uno de ellos fue cambiado a inhibidor de segunda generación después de la progresión y uno de ellos murió. Ambos niños tuvieron un índice BCR-ABL1/ABL >10% a los tres meses de iniciar el tratamiento con imatinib; ninguna otra muerte fue reportada. Fue una media de seguimiento de 71 meses (rango de 22 a 96 meses) un nivel de transcripciones <10% fue correlacionado con un mejor pronóstico de supervivencia libre de enfermedad.⁶

Esto podría explicarse en parte por la mayor proporción de pacientes con enfermedad voluminosa (bazo grande, alto recuento de leucocitos) y una mayor proporción de pacientes con una puntuación de riesgo Sokal alta en la población pediátrica estudiada en comparación con la serie de adultos.⁷ En coherencia con esto, Hughes et al mostraron que los pacientes adultos que no lograron un BCR-ABL1/ABL < 10% tres meses después del inicio de imatinib también tuvo un tamaño mediano de bazo más grande y una puntuación de riesgo de Sokal más alta que aquellos que logran una respuesta molecular temprana.⁶

En el estudio mencionado, la dosis de imatinib administrada durante los primeros 3 meses de tratamiento fue similar en niños que lograron o no lograron una respuesta, sugiriendo que la exposición al tratamiento no era independiente factor influyente.⁶

En resumen, dada la limitación del pequeño número de pacientes y eventos, mostramos que el nivel de transcripción BCR-ABL1 es de 3 meses después de comenzar Imatinib puede identificar a los niños con una tasa de progresión más baja quién podría beneficiarse de una estrategia de tratamiento alternativa.⁶

La fiabilidad de un punto de corte del 10% a los 3 meses después del inicio de imatinib como un marcador sustituto de la respuesta al año y la supervivencia libre de eventos sigue siendo confirmado en una cohorte más grande de niños.⁶

En el 2011, Champagne y cols, realizaron un reporte del *Children's Oncology Group*, para determinar la eficacia del uso de Imatinib en niños con diagnóstico reciente de LMC.

⁸ Fue un estudio multicéntrico fase II, de múltiples etapas, con el objetivo principal de estimar la tasa de respuesta a Imatinib administrado por vía oral una vez al día de forma continua a los niños con LMC. Incluyó pacientes con LMC de reciente diagnóstico, intolerantes al tratamiento y recidivante después del tratamiento con Interferón, y aquellos que experimentaron recaída después del trasplante de células hematopoyéticas. ⁸ La hipótesis nula fue la respuesta citogenética mayor o respuesta citogenética parcial posterior a tres meses $< 35\%$; frente a una hipótesis alternativa de respuesta citogenética mayor $>55\%$. En las siguientes dos etapas se emplearon para controlar la eficacia del tratamiento, constando de dos pasos; paso 1: inscritos 17 pacientes, de los cuales si tenían. <3 en la respuesta citogenética mayor al final del curso de tres meses se concluía de lo contrario, se seguía al paso número 2, inscribiéndose 17 pacientes adicionales, si se observaba RCM $>18\%$ al final de los tres meses se justificaba realizar estudios adicionales en esta población de pacientes. Fue un total de 34 pacientes estudiados. Los criterios de inclusión fueron pacientes menores de 22 años de edad, con diagnóstico reciente de LMC; fue permitido el uso previo de hidroxiurea, se mencionó algunos otros criterios de elegibilidad incluyendo el puntaje Lansky o Karnofsky $>50\%$, función hepática adecuada (bilirrubina ≤ 1.5 veces el valor normal, ALT < 3 veces el valor normal y albúmina > 2 g/dl) y función renal adecuada (creatinina ≤ 1.5 veces el valor normal para la edad o una TFG > 70 ml/min/ 1.73 m²). ⁸ Los pacientes no eran elegidos si estaban embarazadas, amamantando, infección no controlada o recibían algún otro fármaco en investigación, tratamiento anticomicial concomitante o cumarínicos. A su vez se recomendó evitar medicamentos que interfieren con las isoenzimas del citocromo P450 CYP 3A4 y 2D6. ⁸ El mesilato de imatinib (cápsulas de 100 mg); un curso de terapia con imatinib se definió como un intervalo consecutivo de 28 días administrado una vez al día con comida. ⁷

No se permitieron modificaciones de dosis para la toxicidad hematológica durante el primer curso de la terapia. La intensidad de la dosis durante el primer año de terapia se calculó para cada paciente como la dosis promedio diaria de mg/m² de la siguiente manera: la dosis diaria promedio se calculó como la suma de todas las dosis dividida por

el número total de días de tratamiento. Luego se convirtió a una dosis promedio de mg/m² dividiendo por el metro cuadrado del paciente en el momento de la inscripción en el estudio.⁸ Los recuentos sanguíneos completos con diferencial y las plaquetas se midieron al comenzar el estudio, a intervalos semanales durante los cursos 1 y 2, y luego a intervalos de 2 semanas. La respuesta citogenética en médula ósea se midió al final del curso 3, 6, 9 y durante el segundo año de tratamiento. Si se logró RCC, se realizó un análisis de PCR para BCR-ABL1 para evaluar la respuesta molecular.⁸ En el estudio COG fase 1, el Imatinib se administró de forma segura diariamente en dosis que oscilaban entre 260 y 570 mg/m² y no se determinó una dosis máxima tolerada; por lo tanto, la dosis de 340 mg/m², que proporciona una exposición sistémica similar a la de los adultos tratados con 600 mg diarios, se seleccionó para este estudio de fase 2. Se están llevando a cabo estudios aleatorizados en adultos que comparan una dosis inicial de 400 mg diarios versus una dosis más alta lo que aún sigue siendo incierto si una estrategia de dosis más alta es de beneficio clínico.⁷

En este estudio, confirmamos que una dosis diaria de imatinib de 340 mg/m² era tolerable, con una intensidad de dosis diaria media de 320 mg/m². Solo el 24% (12 de 50) recibió <80% de la dosis de 340 mg/m² especificada. Las toxicidades no hematológicas incluyeron reacción alérgica, necrosis avascular y rash descamativo; en contraste con las series de adultos, observamos una baja incidencia de síndrome de retención de líquidos; la incidencia acumulada general de artralgias y/o mialgia fue del 14%, pero en general no requirió una disminución significativa de la dosis; se observó una baja incidencia de hipofosfatemia. En el estudio de fase 2 en adultos, el fármaco fue bien tolerado con un 2.1% de suspensión.⁸ Un hallazgo importante fue que una proporción significativa de niños en quienes el cultivo de médula ósea produjo células metafásicas insuficientes para el análisis citogenético estándar al final del ciclo 3; la hemodilución después de la terapia con imatinib y la celularidad disminuida de la médula ósea se informaron previamente, sin una correlación significativa a la respuesta citogenética. La progresión a fase blástica en la LMC, ocasionalmente es de inicio repentino, es difícil de tratar y compromete otras opciones de tratamiento. La tasa anual de progresión a fase acelerada o blástica fue del 1.5%, 2.8%, 1.6%, 0.9% y 0.6% anual,

respectivamente, durante los primeros 5 años del estudio IRIS. En esta cohorte de 50 niños, un niño (2%) con RCP inicial progresó a crisis blàstica después de 5 cursos de imatinib. No se observó la progresión de enfermedad avanzada en otros niños.⁷

Actualmente, no hay evidencia de que la terapia con imatinib sea curativa. La interrupción del imatinib se asocia con recaída de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, incluidos aquellos en remisión molecular, pero se ha obtenido negatividad de PCR sostenida en 6 de 12 pacientes después de una mediana de seguimiento de 18 meses después de la interrupción del imatinib. El cumplimiento es a menudo un problema en los adolescentes. En modelos preclínicos, el imatinib demostró ser teratogénico en ratas (pero no en conejos), así como también alteración de la espermatogénesis.⁷

En conclusión, este estudio demuestra que una proporción significativa de niños con LMC en fase crónica recién diagnosticada tratados con imatinib a una dosis de 340 mg/m² mostrarán una respuesta favorable con una baja incidencia de transformación a la fase blàstica. La terapia con imatinib, por lo tanto, proporciona una opción segura de puente para el trasplante, sin mayor riesgo. Para aquellos que no son candidatos para TCPH, Imatinib representa una terapia segura y efectiva que brinda una respuesta sostenida. Dado que una parte significativa de los pacientes puede perder su respuesta, se debe realizar una monitorización continua, ya que se puede ofrecer un trasplante de donante alternativo y nuevos inhibidores de tirosina quinasa a los pacientes con resistencia clínica.⁸

EPIDEMIOLOGIA DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La leucemia mieloide crónica (LMC); también es conocida como leucemia mielógena, mielocítica o granulocítica crónica. Representa del 2 al 5 % de todas las leucemias infantiles y en el intervalo de edad pediátrica, se presenta principalmente en los adolescentes mayores. ^{1,4}

Con una incidencia estimada de un caso por cada millón de niños por año. La LMC se diagnostica en aproximadamente 6000 pacientes cada año en los Estados Unidos de acuerdo con el Programa de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales (SEER). ^{1,8}

La LMC en niños es considerada como una enfermedad poco frecuente, sin embargo pertenece del 10 al 15% de las leucemia mieloides y es más común que la leucemia promielocítica, la cual pertenece al 5 al 10% de las leucemia mieloides. ⁸

Según el National Cancer Institute (NIH) la leucemia mieloide crónica es el trastorno mieloproliferativo crónico más común en la niñez aunque representa solo de 10 a 15 % de la leucemia mieloide infantil. ⁸

En Estados Unidos, la LMC representa 15% de las leucemias en el adulto, con incidencia de 1 a 2 casos/100,000 adultos, con 6,660 nuevos casos en 2015 y prevalencia en 2010 de 70,000 casos y se espera que haya un incremento de 112,000 para el año 2020. En 2015 se calculó una mortalidad de 1,140 pacientes. ^{4,9}

A pesar de que la LMC se diagnostica en niños muy pequeños, la mayoría de los pacientes tienen 6 años o más. Las manifestaciones clínicas, las características moleculares y la respuesta al tratamiento de la LMC en la infancia son similares a las del adulto. ^{1,10}

La mediana de edad al diagnóstico es de 11-12 años y es poco frecuente en niños pequeños. Existe un discreto predominio en varones, según algunas publicaciones realizadas (1:1.5). No se han descrito factores étnicos o genéticos predisponentes. En niños no se ha demostrado una relación causal con la radiación ionizante ni algún otro factor de exposición ambiental. ¹

La anomalía citogenética que más caracteriza la LMC es el cromosoma Filadelfia (Ph), el cual representa una traslocación de los cromosomas 9 y 22 (t(9;22)), lo que produce una proteína de fusión BCR-ABL. ⁴

EPIDEMIOLOGIA DE LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN MÈXICO

En México, las leucemias en general representan 4% (6,325 casos) de incidencia de todos los cánceres, con mortalidad de 5% (4,264 casos) y prevalencia a cinco años de 2% (6,100), reportado en el GLOBOCAN 2012 (*Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*, Cuadro 3). ¹⁰

En nuestro país , la incidencia y prevalencia no son datos que se tengan de manera confiable debido a la ausencia de un registro nacional de la enfermedad; sin embargo, los hospitales institucionales de mayor concentración tienen datos confiables de acuerdo con su población de cobertura de atención y otros reportes de diversos centros a nivel nacional. ¹⁰

En México existen diferencias significativas de la leucemia mieloide crónica en comparación con los países industrializados. Es la leucemia crónica más frecuente con una relación aproximada de 3 a 1 en comparación con la leucemia linfocítica crónica. La incidencia de la enfermedad es menor a 1 por cada 100,000 habitantes/ año y la mediana de edad al diagnóstico es, al menos, una década menor. ^{3,10.}

MARCO TEÓRICO

LEUCEMIAS MIELOIDES, TRASTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS, Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Las leucemias mieloides en niños corresponden aproximadamente 20 % de las leucemias infantiles, estas son de origen mieloides y representan un espectro de neoplasias malignas hematopoyéticas. La mayoría de las leucemias mieloides son agudas y las restantes incluyen los trastornos mieloproliferativos crónicos o subagudos como la leucemia mielógena crónica (LMC) y la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ).⁴

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) se presentan con mucha menos frecuencia en los niños que en los adultos y, casi invariablemente, consisten en afecciones clonales y preleucémicas.⁴

La leucemia mieloides aguda (LMA) se define como un trastorno clonal ocasionado por una transformación maligna de una célula madre autorrenovable, derivada de la médula ósea o progenitora, la cual muestra una disminución en la tasa de autodestrucción, al igual que una capacidad de diferenciación anómala y, a menudo, limitada. Esta actividad conlleva un aumento en la acumulación en la médula ósea y otros órganos debido a estas células mieloides malignas. Para llamarse aguda, la médula ósea debe incluir más de 20 % de blastos leucémicos.⁴

La leucemia mieloides crónica (LMC) es una panmielopatía clonal que incluye todos los linajes de las células hematopoyéticas. Aunque el recuento de glóbulos blancos (GB) puede resultar extremadamente elevado, la médula ósea no muestra un número alto de blastos leucémicos durante la fase crónica de esta enfermedad. La LMC se caracteriza, casi siempre, por la presencia del cromosoma Filadelfia, una traslocación entre los cromosomas 9 y 22; t(9;22) que produce la fusión de los genes *BCR* y *ABL*.¹¹

Existen otros síndromes mieloproliferativos crónicos, como la policitemia vera y la trombocitosis esencial, son extremadamente poco comunes en los niños. La LMMJ (leucemia mielomonocítica juvenil); representa el síndrome mieloproliferativo más común que se observa en niños menores.¹¹

La LMMJ se manifiesta a una mediana de edad de 1,8 años y característicamente se presenta con hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, fiebre y erupción cutánea con un recuento de GB alto y mayor número de monocitos circulantes. Además, los pacientes suelen tener hemoglobina F elevada (hemoglobina fetal), hipersensibilidad de las células leucémicas al factor estimulante de la colonia de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), monosomía 7 y mutaciones de las células leucémicas en un gen que está afectado por la señalización de la vía de RAS (por ejemplo, *NF1*, *KRAS/NRAS*, *PTPN11* o *CBL*).¹¹

El trastorno mieloproliferativo transitorio (TMT), también conocido como leucemia transitoria, se observa en lactantes con síndrome de Down representa una expansión clonal de mieloblastos que puede resultar difícil de distinguir de la LMA. Lo característico del TMT es que remite de manera espontánea en la mayoría de los casos en los tres primeros meses de vida. Los blastos del TMT generalmente tienen características de diferenciación megacarioblásticas y tienen mutaciones distintivas que comprenden el gen *GATA1*.^{4,11,12}

El TMT se puede presentar en lactantes fenotípicamente normales con mosaicismo genético en la médula ósea para la trisomía 21. Mientras que el TMT generalmente no se caracteriza por anomalías citogenéticas aparte de la trisomía 21, la presencia de hallazgos citogenéticos adicionales puede pronosticar un mayor riesgo de presentar LMA más tarde. Aproximadamente 20 % de los lactantes con el síndrome de Down y TMT, a la larga presentan LMA, la mayoría de casos diagnosticados en los tres primeros años de vida. En 10 a 20 % de los niños afectados se presenta muerte prematura debido a complicaciones relacionadas con un TMT.^{4,11,12}

Los lactantes con organomegalia evolutiva, efusiones viscerales y pruebas de laboratorio que muestran disfunción hepática evolutiva tienen particularmente riesgo alto de mortalidad prematura.^{4,11,12}

Los SMD en niños representan un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por hematopoyesis ineficaz, deterioro en la maduración de los progenitores mieloides con características morfológicas displásicas y citopenias.¹¹

A pesar de que la mayoría de los pacientes tiene médula ósea hipercelular sin un número elevado de blastos leucémicos, algunos pacientes pueden presentar una médula ósea muy hipocelular, dificultando la distinción entre la anemia aplásica grave y la LMA con número bajo de blastos.¹¹

FISIOPATOLOGÍA DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Las células troncales hematopoyéticas leucémicas, al igual que su contraparte normal, se localizan en la médula ósea, dentro de lo que se denomina microambiente hematopoyético (MH). En este sitio, las CTH reciben una gran cantidad de estímulos (ya sea por la acción de citocinas solubles, por interacciones célula-célula, o bien, por interacciones con moléculas de la matriz extracelular, los cuales se encargan de regular su proliferación, diferenciación, supervivencia e incluso su muerte.^{3,4.}

A diferencia de las células troncales normales, las células troncales leucémicas tienen alteraciones en sus mecanismos de respuesta a los diferentes estímulos provenientes del micro ambiente hematopoyético (incremento en sus potenciales de proliferación y disminución en sus mecanismos de muerte), lo que provoca que en la médula ósea exista un número incrementado de *células troncales leucémicas*, mismas que al dividirse y diferenciarse generan grandes números de progenitores y precursores anormales, teniendo como consecuencia final un elevado número de células sanguíneas circulantes. El incremento celular leucémico en médula ósea y sangre periférica enmascara las actividades y respuestas de la población residual normal que, aunque en números extremadamente bajos, nunca deja de existir.³

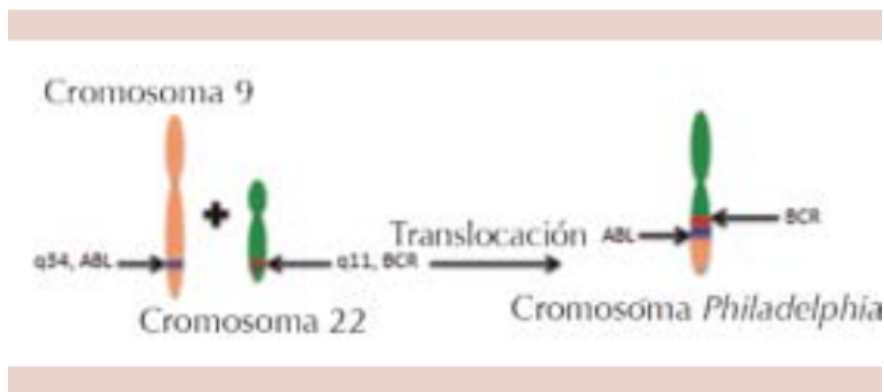


Figura.1. Estructura de cromosoma Philadelphia y ejemplificación de traslocación. (Rev Hematol Mex. 2016 Jan;17(1):34-62)

FISIOPATOLOGIA MOLECULAR DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

La LMC se caracteriza por la presencia de la t(9;22), (q34;q11) cuya consecuencia es la fusión entre los genes BCR y ABL1, que se traduce a la correspondiente proteína quimérica BCR-ABL1 (Figura No.1).

De acuerdo con los diferentes puntos de ruptura, la translocación da origen a distintos transcritos de fusión, siendo los más frecuentes el b3a2 (ex14-ex2) y el b2a2 (ex 13-ex2), que corresponden al sitio mayor de ruptura del gen BCR (M-bcr) (Figura.1).² Una minoría de pacientes con LMC pueden expresar otros transcritos como el e1-a2, localizado en el sitio menor de ruptura, y otras fusiones reportadas en un menor número de casos que no siempre son detectables por la técnica de PCR utilizada.¹³

Esto resalta la necesidad de comprobar en el momento del diagnóstico la presencia y las características del transcrito BCR-ABL1 que porta el paciente, ya que su detección será utilizada para el monitoreo de la LMC durante el tratamiento, y de otro modo, se corre el riesgo de obtener resultados falsos negativos. El monitoreo del tratamiento se realiza por distintas técnicas, que presentan diferente sensibilidad.¹³

La cuantificación del transcrito BCR-ABL1 por PCR en tiempo real constituye la técnica más sensible, y se utiliza para definir distintos grados de respuesta molecular, desde la Respuesta Molecular Mayor (RMM) hasta niveles indetectables de BCR-ABL1.¹³

La cuantificación de BCR-ABL1 puede utilizarse para definir cambios en las dosis o en las drogas utilizadas. Por ello es imprescindible realizar una adecuada interpretación de los resultados obtenidos, especialmente en lo relacionado al significado de BCR-ABL1 en niveles cercanos al límite de detección de la técnica utilizada.¹³

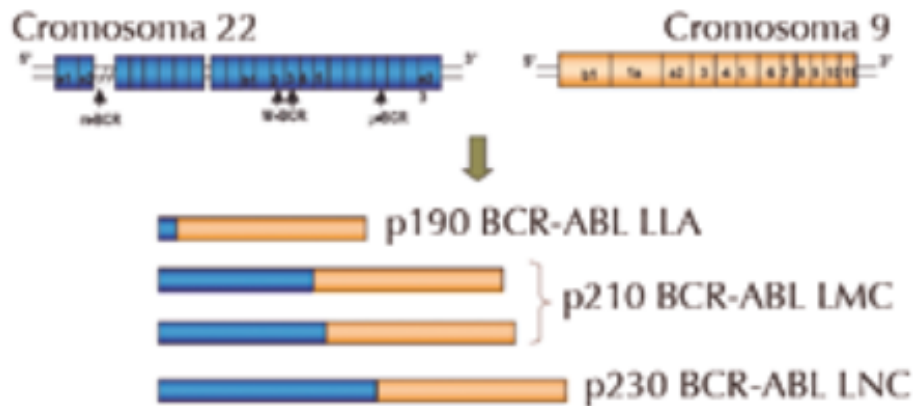


Figura.2:Cromosoma Filadelfia y oncoproteínas relacionadas. Puntos de ruptura y translocación de BCR-ABL. Estructura de los genes BCR-ABL que indican con flechas los tres diferentes sitios de ruptura del gen BCR. En la parte inferior se indican las proteínas producto de cada sitio de ruptura y translocación: mBCR genera p190^{BCR-ABL} (característico de LLA), M-BCR genera p210^{BCR-ABL} (característico de LMC) y μBCR genera p230^{BCR-ABL} (característico de LNC). (*Rev Hematol Mex.* 2016 Jan;17(1):34-62).

La cuantificación de BCR-ABL1 se realiza en forma de número de copias normalizado (NCN%), es decir la relación porcentual entre las copias de BCR-ABL1 y el número de copias de un gen control, generalmente ABL1. El valor de NCN% debe convertirse a una Escala Internacional (*IS, International Scale*) a través de un Factor de Calibración, obtenido mediante la comparación contra un estándar de referencia para compensar la variación entre laboratorios. ¹³

Al momento del diagnóstico, el así llamado valor de BCR-ABL1^{IS} es cercano al 100%, que luego disminuye hasta llegar a un valor menor a 0,1%, conocido como RMM, correspondiente a una disminución de 1000 veces (3 logaritmos) en el número de copias de BCR-ABL1 respecto del gen control. ¹³

Para definir respuestas moleculares de mayor profundidad se ha propuesto el término Respuesta Molecular (RM) seguido del número de logaritmos que ha disminuido la enfermedad, describiéndose la RM4.0 (reducción ≥ 4 log; $\leq 0,01\%$ IS), la RM4.5 (reducción $\geq 4,5$ log; $\leq 0,0032\%$ IS) y la RM5.0 (reducción ≥ 5 log; $\leq 0,001\%$ IS). ¹³

El límite de detección del ensayo varía para cada muestra en particular, según la calidad y cantidad de ARN presente, por ello es imprescindible que el envío y procesamiento de la muestra se realicen adecuadamente. ¹³

Finalmente, es importante considerar que un valor indetectable de BCR-ABL1 no implica ausencia de enfermedad, sino la imposibilidad de detectarla con las técnicas disponibles. Asimismo, no debe dejar de tenerse en cuenta los reportes de la presencia de un bajo número de copias de BCR-ABL1 en personas sin evidencia de enfermedad. Estas dos consideraciones hacen que deban interpretarse con cautela los valores cercanos al límite de detección de la técnica. ¹³

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

Clínicamente la LMC se caracteriza por leucocitosis marcada y, por lo general, se relaciona con trombocitosis, algunas veces con función plaquetaria anormal. Entre 30 y 50% de los pacientes con leucemia mieloide crónica diagnosticados están asintomáticos y generalmente el diagnóstico se realiza por exámenes de laboratorio de rutina.^{10,14.}

Los síntomas son inespecíficos y no son frecuentes e incluyen: pérdida de peso, astenia, fiebre, diaforesis, dolor en el hipocondrio izquierdo, saciedad temprana y malestar general; en aproximadamente 40% de los casos el diagnóstico es fortuito con base en conteos sanguíneos anormales (Cuadro 4).^{15,20}

En la exploración física se encuentra esplenomegalia en más de 50% de los pacientes. En el conteo diferencial de sangre se encuentra leucocitos con basofilia y con granulocitos inmaduros (metamielocitos, mielocitos, promielocitos y mieloblastos). La anemia severa es rara y es frecuente la trombocitosis. Los recuentos sanguíneos con diferencial son muy importantes para la distinción entre las fases crónica, acelerada y blástica.^{10,15}

El aspirado de médula ósea (AMO) o una biopsia revela hiper celularidad con maduración granulocítica relativamente normal y no se observa un aumento importante en los blastos leucémicos. A pesar de que se observa actividad reducida de la fosfatasa alcalina leucocitaria en la LMC, este no es un hallazgo específico.^{10,15}

La LMC tiene tres fases clínicas: crónica, acelerada y crisis blástica. La fase crónica, tiene un estimado de tiempo de aproximadamente 3 años, cuando no se trata, generalmente se presenta con efectos secundarios a la hiperleucocitosis como debilidad, fiebre, sudores nocturno, dolor óseo, problemas respiratorios, priapismo, dolor del cuadrante superior izquierdo (esplenomegalia), y en raras ocasiones, pérdida de la audición y trastornos visuales.^{10,15}

La fase acelerada se caracteriza por esplenomegalia evolutiva, trombocitopenia y un porcentaje alto de blastos periféricos y de la médula ósea, junto con acumulación de

anomalías cariotípicas además del cromosoma Ph. Se observa en la médula ósea, con más de 30 % de blastos y una imagen clínica que es indistinguible de la leucemia aguda. Aproximadamente dos tercios de la crisis blástica es mieloide y la restante es linfoide, generalmente de linaje B. Los pacientes en crisis de blástica tienen un alto porcentaje de mortalidad. (Anexo.3)^{10,15}

Existen algunas diferencias en la presentación clínica de la LMC al momento del diagnóstico en niños y adultos, lo que sugiere una biología subyacente diferente.¹⁰

La mediana del recuento de glóbulos blancos en pacientes adultos con LMC oscila entre $80 \times 10^9/L$ y $150 \times 10^9/L$; sin embargo se reporta que es más alta en niños con LMC, la cual es de aproximadamente $250 \times 10^9/L$, según el registro internacional de 200 niños con LMC, reportado con una edad media, 11.6 años, rango, 8 meses a 18 años.⁸

En comparación con los adultos mayores, los adolescentes y adultos jóvenes (16-29 años) también presentan un recuento de glóbulos blancos más alto así como otras características agresivas de la enfermedad, tales como: bazo más grande, conteos de blastos periféricos más altos y niveles de hemoglobina más bajos.^{8,14}

En otro estudio realizado donde se compararon las características clínicas entre pacientes adultos y pacientes pediátricos con LMC mostró tasas de respuesta citogenética y molecular eran menos favorables y una tendencia de supervivencia sin complicaciones más corta en un grupo de edad similar (15-29 años) de pacientes con LMC en comparación con los adultos mayores, aunque las tasas generales de supervivencia no fueron diferentes. La mediana el tamaño del bazo se reportó 8 cm por debajo del margen costal (rango, 0-25 cm) en los niños, que no es muy diferente de los adultos.^{8,13}

	Sokal y su grupo	EURO	EUTOS
Edad (años)	0.116 (edad -43.4)	0.666 cuando la edad es mayor de 50	NA
Tamaño del bazo (cm)	0.345 x (tamaño del bazo -7.51)	0.042 x tamaño del bazo	4 x tamaño del bazo
Cuenta de plaquetas (x10 ⁹ /L)	0.188 x [(plaquetas/700) ² - 0.563]	1.0956 cuando las plaquetas ≥1500	NA
Blastos (%)	0.887 x (% blastos -2.10)	0.0584 x % blastos	NA
Basófilos (%)	NA	0.20399 cuando los basófilos >3%	7 x % basófilos
Eosinófilos (%)	NA	0.0413 x % eosinófilos	NA
Riesgo relativo	Exponencial del total	Total x 1,000	Total
Bajo	<0.8	Menor o igual a 780	Mayor o igual 87
Intermedio	0.8 a 1.2	781 a 1,480	NA
Alto	>1.2	>1480	>87

NA: no aplica.

Cuadro No.1. Comparación de los tres sistemas para el riesgo relativo de LGC. (*Rev Hematol Mex. 2016 Jan;17(1):34-62*).

Sin embargo, el tamaño normal del bazo, de acuerdo en la edad del bazo en los niños es más pequeño que en los adultos; por lo tanto, los niños tienen bazos proporcionalmente más grandes. Las fases avanzadas de LMC (fase acelerada y/o crisis blástica) parecen diagnosticarse con mayor frecuencia en niños que en adultos.^{10,13}

Dadas las diferencias en la presentación clínica y la amplia brecha en la prevalencia de LMC en niños y adultos, es posible que existan diferentes mecanismos en la patogénesis en cada grupo de edad; sin embargo, hasta la fecha existen pocos datos para apoyar esta idea.⁸

Es importante mencionar que existen varias puntuaciones de pronóstico como las puntuaciones de Sokal, Hasford, Eutos (cuadro No.1); las cuales están basadas en características clínicas y biológicas en el momento del diagnóstico; estas puntuaciones predicen los resultados de pacientes adultos con LMC tratados con quimioterapia, interferón o imatinib; sin embargo la validez de estos puntajes no se ha establecido en la población pediátrica (Anexo.4).⁸

En el puntaje Sokal, se utilizan los siguientes parámetros: la edad, tamaño del bazo, recuento plaquetario y número de blastos. Usando esta puntuación, un niño de 10 años con CML tendría un riesgo de mortalidad menor que un paciente de 70 años si tuvieran

el mismo tamaño de bazo y el mismo número de células sanguíneas, pero en la práctica esto no siempre es cierto.⁸

Suttorp y colaboradores evaluaron los 3 puntajes y un puntaje Sokal *Young* en 90 niños con LMC (mediana de edad, 11.6 años, rango, 1-18 años) que fueron tratados con Imatinib; las puntuaciones de pronóstico fueron inconsistentes en los niños y no pronosticaron respuesta deficiente a los 3 meses.⁸

Más recientemente, las respuestas citogenéticas y moleculares al tratamiento con ITQ se han utilizado como marcadores pronósticos, las pautas NCCN y ELN utilizan la respuesta a inhibidor de tirosin quinasa a los 3, 6 y 12 meses para definir el fracaso del tratamiento o recomendar un cambio del mismo. El valor pronóstico de la respuesta temprana a un ITQ y la cinética de BCR-ABL1 también se han descrito como factor pronóstico, sin embargo estos parámetros siempre deben evaluarse en pacientes pediátricos con LMC.⁸

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN LA EDAD PEDIATRICA

Se han logrado mejoras notables en la supervivencia de niños y adolescentes con cáncer. Entre 1975 y 2010, la mortalidad por cáncer infantil disminuyó en más de 50 %. En el mismo período, la tasa de supervivencia a 5 años para la leucemia mieloide aguda (LMA) aumentó de menos de 20 a 68 % para los niños menores de 15 años, y de 20 a 57 % para los adolescentes de 15 a 19 años. ^{4,11}

En el tratamiento de la LMC pediátrica, existen dos etapas bien diferenciadas: pre y post inhibidores de tirosin quinasa. En la primera, el único tratamiento curativo era el trasplante alogéneo de precursores hematopoyéticos en reportes publicados entre 1982 y 2004. La sobrevida libre de enfermedad con trasplante relacionado era de 61 a 63% y la sobrevida global de 66 a 87%, a los 3 a 5 años. Para los trasplantes no relacionados, los resultados de sobrevida libre de eventos eran de 30 a 55 %, con una sobrevida global de 45%. La complicación a largo plazo de la enfermedad de injerto contra huésped crónica adicionaba mortalidad tardía de 12%. ⁸

La supervivencia global se define como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte. La supervivencia libre de progresión (SLP) o sobrevida libre de enfermedad, evalúa el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera aparición de progresión, recaída tras respuesta, segunda neoplasia maligna o muerte como primer evento por cualquier causa. ⁸

En algún tiempo, el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) era el único tratamiento curativo para la LMC tanto en niños como en adultos; sin embargo, el panorama del tratamiento ha cambiado drásticamente en los últimos 15 años desde la introducción del inhibidor de la tirosina quinasa: Imatinib. El tratamiento con un ITQ de manera continua indefinidamente se ha convertido en una práctica estándar para pacientes adultos en fase crónica; así mismo se ha estudiado la viabilidad de suspender el tratamiento con ITQ en pacientes en remisión molecular profunda. ⁸

El imatinib ha mostrado un índice alto de actividad en niños con LMC, que es comparable con el que se observa en los adultos. Muchos agentes quimioterapéuticos se utilizaron por primera vez en neoplasias malignas hematológicas y posteriormente se descubrió que tenían actividad en tumores sólidos. Por lo tanto, el primer agente quimioterapéutico: la mostaza nitrogenada, se usó inicialmente en pacientes con enfermedad de Hodgkin y leucemias linfocíticas. Metotrexate y adriamicina se utilizaron por primera vez en la leucemia infantil. El imatinib, el primer inhibidor de la tirosinasa, se desarrolló para la leucemia mieloide crónica y también se ha descubierto que es activo en tumores del estroma gastrointestinal y en algunos neoplasmas mieloproliferativos raros. El Imatinib también ha establecido el paradigma de dirigir los eventos patogénicos moleculares en el cáncer. Los descubrimientos que llevaron al desarrollo de imatinib han sido paralelos a gran parte de los 50 años de historia de la Sociedad Americana de Hematología (ASH).³ Esto comenzó con el descubrimiento del cromosoma Filadelfia, lo que llevó a la identificación de la tirosina quinasa BCR-ABL como el evento molecular causante de la LMC, que permitió el desarrollo de Imatinib como un inhibidor específico de esta quinasa. Los descubrimientos científicos han seguido integrándose en los ensayos clínicos de imatinib, lo que permite una comprensión rápida de los mecanismos de resistencia al imatinib, el desarrollo de nuevos fármacos para eludir la resistencia y el uso exitoso de imatinib en otras neoplasias causadas por quinasas sensibles a imatinib.¹⁶

El Imatinib fue el primer inhibidor de Tirosin quinasa ó cinasa (ITQ), disponible en uso compasivo desde el año 2002, su uso se generaliza a partir del 2003, acumulando una experiencia de 10 años en la población pediátrica.¹⁶

En la era previa a los inhibidores de la tirosina cinasa , el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico era el tratamiento primario para niños con LMC. En nuevas publicaciones se describen tasas de supervivencia de 70 a 80 % cuando se utiliza un donante emparentado con compatibilidad (DEC) de HLA en el tratamiento de niños en la fase crónica temprana, con tasas de supervivencia más bajas cuando se utilizan donantes no emparentados con compatibilidad de HLA.¹⁶

Las tasas de recaída fueron de menos de 20 % cuando el trasplante se lleva a cabo en la fase crónica. En la mayoría de los informes, la causa primaria de muerte fue la mortalidad relacionada con el tratamiento, la cual aumentó en los donantes no

emparentados con compatibilidad de HLA en comparación con DEC-HLA. La correspondencia del ADN de resolución alta para alelos HLA pareció reducir las tasas de mortalidad por el tratamiento, lo cual llevó a mejorar el resultado para el TCMH de donantes no emparentados. En comparación con el trasplante en fase crónica, el trasplante en fase acelerada o crisis de blástica, y en una segunda fase crónica produjo a una disminución significativa la supervivencia.¹⁶

El uso del agotamiento de linfocitos T para evitar la enfermedad de injerto contra huésped produjo una tasa de recaída más alta y una supervivencia general (SG) más baja, lo cual respalda la contribución del efecto injerto contra leucemia a un resultado favorable luego de un TCMH alogénico.¹⁶

La introducción al mercado del ITQ, Imatinib, como fármaco terapéutico destinado a inhibir la cinasa de fusión BCR-ABL ha revolucionado el tratamiento de pacientes con LMC tanto en la población pediatra y adulta. Dado que gran parte de los datos para el uso del ITQ para la LMC proviene de ensayos clínicos con pacientes no pediátricos. Es un tratamiento efectivo y bien tolerado, lográndose remisiones citogenéticas y moleculares con la administración constante presenta buena tolerancia y escasos efectos secundarios y la dosis utilizada es de 260 mg/m²/día equivalente a 400 mg en el adulto. En el año 2007 se suman otros tipos de inhibidores de tirosin quinasa: Dasanitib (60-80 mg/ m²/día) y Nilotinib (170 a 230 mg/m²/día). Estos últimos se comenzaron a utilizar en pediatría para rescatar a los pacientes que perdieron respuesta al Imatinib, relegando al TCPH a una segunda instancia de tratamiento ya sea para aquellos pacientes que pierden respuesta al tratamiento con ITQ, los que presentan crisis blástica o transformación leucémica, también por falta de efectividad debido a la aparición de mutaciones a los ITQ.^{8,16}

Se encuentran en desarrollo nuevos ITQ, activos aun en pacientes con mutaciones; esto puede llevar a la casi exclusividad de tratamiento médico con los diferentes anti tirosin-quinasa adaptados a la necesidad del paciente de acuerdo a la particular evolución de cada uno de ellos.

Continúa siendo difícil de resolver la situación de pacientes en crisis blástica o transformación a leucemia en que los resultados continúan siendo precarios. Sin embargo, debido a la falta de datos de grandes estudios clínicos, el tratamiento e intervenciones estandarizadas no se han establecido en la población pediátrica de LMC.

8,16

Es discutible si la LMC en los niños es diferente de la enfermedad en adultos, sin embargo los factores del huésped son diferentes en estas dos poblaciones de pacientes y pueden informar los objetivos que se buscan con el tratamiento. La curación de la enfermedad es ideal para cualquier grupo de edad, pero un objetivo aceptable del tratamiento en adultos, especialmente en pacientes mayores, puede ser mantener la leucemia en fase crónica, durante algunas décadas con ITQ. ⁸

Si los pacientes mayores permanecen BCR-ABL1 positivo por PCR cuantitativa, pero permanecen en fase crónica con ITQ, pueden esperar una buena calidad de vida durante muchos años. En contraste, los niños tienen una expectativa de vida mucho más larga, y no hay datos sobre la eficacia a largo plazo de ITQ más allá de los 15 años. Si los niños con LMC continúan el tratamiento de ITQ y permanecen en fase crónica, aún pueden desarrollar resistencia y progresar a fase acelerada o fase blástica después de décadas. El incumplimiento de ITQ también es más prevalente en adolescentes y adultos jóvenes en comparación con adultos mayores o niños más pequeños, lo que hace que el uso de ITQ durante décadas sea una opción menos aceptable para estos pacientes. ⁸

La continuación indefinida del ITQ también puede causar morbilidad a largo plazo en los niños y, durante décadas el costo del fármaco se vuelve significativo, siendo un factor que también puede evitar la adherencia según informes en pacientes adultos. Cuando los pacientes pediátricos con LMC inician el periodo llamado adultez temprana, enfrentan problemas de calidad de vida, relacionados con la terapia de ITQ, que según los informes son significativamente peor en la población de adultos jóvenes en comparación con la población de adultos mayores. ⁸

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS MIELOIDES

CRONICAS

La vida media del Imatinib es de alrededor de 18 horas, por lo que la falta de cumplimiento por solo una semana eliminaría completamente el fármaco del plasma. Por lo tanto, la no adherencia al tratamiento con ITQ es una posible causa de falla del tratamiento o respuesta subóptima, esto es de particular relevancia para nuestra población de pacientes ya que la incidencia de LMC es más frecuente en la adolescencia. De hecho, incluso en pacientes adultos se ha establecido como el factor individual más frecuente para respuestas subóptimas, pérdida de RCC en pacientes tratados a largo plazo con imatinib y lograr respuestas moleculares.(anexo.5) ¹⁷

Antes de tomar cualquier decisión sobre el tratamiento, se debe investigar exhaustivamente el cumplimiento como parte de la historial clínico y, cuando esté disponible, realizar los niveles plasmáticos de imatinib, dirigido a niveles plasmáticos con una concentración superior a 1000 ng/ml y este podría ser el primer paso si hay una respuesta subóptima. ¹⁷

La respuesta hematológica a los 3 meses, respuesta citogenética mayor a los 12 meses y respuesta molecular mayor a los 18 meses se han considerado uno de los hitos para el manejo de pacientes adultos en fase crónica que recibieron Imatinib a una dosis estándar como tratamiento de primera línea. Se sabe que una respuesta hematológica y citogenética a Imatinib influye en la supervivencia general, la supervivencia sin complicaciones y la supervivencia libre de eventos; en particular, el logro de un RCC temprana (dentro de los 6 o 12 meses) es un factor determinante del desenlace de la enfermedad (Anexo.6). ⁵

Además, el logro de la respuesta molecular está asociado con la durabilidad de la respuesta, y una RMM obtenida dentro de los 12 meses posteriores al inicio del Imatinib es importante para alcanzar los criterios de discontinuación del tratamiento. ⁵

La *National Comprehensive Cancer Network* en su versión 2016 estableció los criterios de respuesta hematológica, citogenética y molecular, así como de recaída. ^{9,10}

Respuesta hematológica completa:

- Normalización completa de los conteos de sangre periférica con cuenta leucocitaria menor de $10 \times 10^9 /L$.
- Plaquetas menores de $450 \times 10^9 /L$.
- Sin células inmaduras como mielocitos, promielocitos o blastos en sangre periférica.
- Sin signos o síntomas de enfermedad con desaparición de esplenomegalia palpable.^{9,10}

Respuesta citogenética:

- Respuesta citogenética completa (RCC). Sin metafases ni Ph+.
- Respuesta citogenética parcial (RCP): 1 a 35% de metafases Ph+.
- Respuesta citogenética mayor: 0 a 35% metafases Ph+ (completa + parcial).
- Respuesta citogenética menor: >35% metafases Ph+.^{9,10}

Respuesta molecular: Respuesta molecular temprana (RMT): BCR-ABL1 transcritos menor o igual a 10% por QPCR(IS) a tres y seis meses.

- Respuesta molecular mayor (RMM): BCR- ABL1 transcritos 0.1% por PCR(IS) o mayor o igual a 3 log de reducción en BCR-ABL1 ARNm del basal estandarizado si PCR no está disponible
- Respuesta completa molecular (RCM): no detectable BCR-ABL1 ARNm por PCR (IS) usando un ensayo con sensibilidad de al menos 4.5 logs abajo del basal estandarizado.^{9,10}

Diagnóstico de Recaída

- Cualquier signo o pérdida de respuesta (recaída hematológica o citogenética).
- Incremento de 1-log en las concentraciones de transcritos BCR-ABL1 con pérdida de respuesta molecular mayor, debe evaluarse la médula ósea por pérdida de respuesta citogenética completa, pero no se diagnostica como recaída.^{9,10}

MONITOREO CITOGENETICO

La monitorización citogenética debe llevarse a cabo mediante el análisis de metafases de células de la médula ósea, informando la proporción de metafases de Ph + en al menos 20 metafases analizadas. La respuesta citogenética se define como completa (RCC) con 0% Ph+ metafases, parcial (RCP) con Ph+ 1% -35% metafases; respuesta menor con 36% -65% meta fases, respuesta mínima con 66% -95% y ninguna si > 95% de las metafases siguen siendo Ph+. Los datos de FISH no se pueden usar para calcular las categorías de respuesta citogenética.^{9,10,15}

MONITOREO MOLECULAR

Se requiere una cuantificación del ARNm de BCR-ABL1, que se realiza por PCR, en sangre periférica, adicionada con 10 a 20 ml de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) cada 3 meses. Este método representa la herramienta más sensible para la evaluación del estado de la enfermedad, en particular de la enfermedad residual medible. Los niveles de transcripción BCR-ABL1 deben expresarse según el IS para garantizar la comparabilidad de los resultados entre los laboratorios.^{9,10,15}

Por lo tanto, los métodos locales requieren una profunda optimización y armonización con los laboratorios de referencia. La respuesta molecular temprana a los 3 meses (BCR-ABL <10%) predice la supervivencia (Anexo 6). Los intervalos pueden prolongarse de 3 a 6 meses después de lograr una RMC (BCR-ABL1 < 0.1%, reducción de 3 log de la línea

base estandarizada) o reducirse a 4-6 semanas después de la interrupción del tratamiento.

Los aumentos significativos de los niveles de transcripción de BCR-ABL1 (cinco veces acompañados por la pérdida de la RMM) durante la terapia a largo plazo son indicadores tempranos de fracaso del tratamiento o falta de adherencia.^{9,10,15}

Se han informado más de 100 mutaciones diferentes del dominio quinasa de BCR-ABL1 que alteran la unión del ITQ, en los pacientes que desarrollan resistencia a ITQ. En el caso de mutaciones, la terapia de segunda línea debe seleccionarse de acuerdo con la sensibilidad de la mutación individual. En particular, V299L, T315A y F317L / V / I / C son resistentes a dasatinib. Y253H, E255K / V y F359V / C / I son resistentes a nilotinib y V299L a bosutinib. T315I es resistente a todos los ITQ excepto a ponatinib.^{9,10,15}

Recientemente, el ELN ha presentado recomendaciones sobre el uso del análisis mutacional:

-Durante la terapia de primera línea, el análisis se debe realizar en caso de falla y en el caso de un aumento en los niveles de transcripción de BCR-ABL1 que indican pérdida de la RMM.

-Durante el tratamiento de segunda línea, el análisis se realiza en el caso de una falla hematológica o citogenética o en el caso de mutaciones preexistentes.

-En el caso de fase acelerada o fase blástica, siempre se debe realizar un análisis de mutaciones.

-En cualquier caso, el resultado de la mutación debe ir acompañado de una estimación del tamaño de la clona mutado para confirmar la asociación de refractariedad con esta mutación específica.^{9,10,15}

Es posible detener los ITQ después de un período indetectable de BCR-ABL1; en el estudio prospectivo Stop Imatinib (STIM) evaluó la viabilidad de suspender el tratamiento con Imatinib en pacientes de 18 años de edad o mayores que permanecieron en un grupo de respuesta molecular completa durante al menos 2 años mientras estaba en tratamiento con Imatinib.⁸

Sesenta y nueve de 100 pacientes reclutados tuvieron una mediana de seguimiento de 24 meses (rango, 13-30 meses) y 42 de 69 pacientes (61%) experimentaron una recaída; sin embargo, todos los pacientes que tuvieron recaída molecular respondieron a la reintroducción del tratamiento con Imatinib.⁸

A pesar de estos estudios, existe información limitada sobre los resultados a mayor plazo (más allá de los 5 años) de los pacientes con LMC con respuesta molecular completa, después del cese de Imatinib. Aunque BCR-ABL1 puede ser persistente, sin progresión de la enfermedad durante varios años, también es posible que los niños en respuesta molecular completa experimenten una recaída molecular después de un período de tiempo más prolongado, posterior a la interrupción de ITQ.⁸

Sin embargo, la re-introducción de ITQ puede llevarlos nuevamente a la remisión molecular. El concepto de dosis intermitentes de ITQ para reducir los efectos secundarios a largo plazo y la carga financiera aun es un campo desconocido.⁸

Existen varios posibles agentes terapéuticos en desarrollo que potencialmente superan la resistencia a ITQ o erradican las células madre de LMC, lo que puede lograr la curación. Estos objetivos y agentes incluyen interferón-alfa y componentes de las vías de señalización JAK / STAT y Wnt / b-catenina; los estudios en curso aun se encuentran en fases tempranas.^{8,17,18,19.}

Los enfoques inmunológicos como la vacunación con péptidos derivados de células tumorales pueden representar otras estrategias razonables para curar la LMC en el futuro.

Las nuevas opciones de tratamiento, especialmente las destinadas a curar, son potencialmente más beneficiosas para los niños que para los adultos; por lo tanto, es fundamental que los estudios pediátricos se realicen como parte del proceso de desarrollo clínico.^{10,20}

Trasplante de células madre hematopoyéticas para niños con leucemia mielógena crónica en la primera fase crónica

El trasplante de células madre progenitoras o madre hematopoyéticas (TCPH, TCMH) no es actualmente un tratamiento de primera línea de LMC en adultos; sin embargo, si los niños con LMC deben continuar con ITQ o recibir TCPH en la primera fase crónica de la leucemia, sigue siendo una pregunta válida. El TCPH es el tratamiento más establecido para eliminar las células madre leucémicas, aunque se ha informado recaída tardía después del TCPH. El TCPH, especialmente con un régimen de condicionamiento mieloablatoivo, causa una morbilidad significativa, incluida la pérdida de fertilidad, pero en general, los niños toleran TCPH mejor que los adultos.^{8, 19,24}

La mejor manera de determinar el beneficio del TCPH para los niños en la primera fase crónica es llevar a cabo un ensayo aleatorizado prospectivo que compare el TCMH y la terapia con ITQ; sin embargo, tal ensayo no es realista dado el pequeño número de pacientes pediátricos con LMC.^{10, 21,24}

Los datos son escasos para el uso de TCMH en niños con LMC en la primera fase crónica; solo hay 3 estudios que informaron los resultados del TCMH en esta población, incluidos los datos de más de 100 niños. Goldman y cols informaron recaída y mortalidad tardía en 2444 pacientes con LMC que recibieron TCMH mieloablatoivo en la primera fase crónica entre 1978 y 1998 y sobreviviendo con una remisión completa continua durante 5 años o más después del TCMH. Aunque la población pediátrica no se analizó específicamente en este estudio, el análisis multivariante de un grupo de referencia de pacientes menores de 20 años indicó una mayor supervivencia sin enfermedad que en pacientes mayores; el riesgo relativo fue 1.96 (IC del 95%, 1.08-3.54); 2,12 (IC del 95%, 1,2-3,75); 2,92 (IC 95%, 1,65-5,15); y 3.93 (IC 95%, 2.06-7.51) para pacientes de 20 a 29 años (P = 0.03); 30 a 39 años (P 5 .009); 40 a 49 años (P <.001); y 50 años o más (P <.001), respectivamente.^{8,24}

En la era de los ITQ, existe aún duda en realizar HSCT en niños en la primera fase crónica, debido a la preocupación con respecto a las morbilidades a corto y largo plazo. Sin embargo, la atención de apoyo para el HSCT ha avanzado en la última década y los

regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida con menor morbilidad ahora están disponibles. Aunque se necesitan más estudios para establecer una indicación de HSCT en niños con LMC en la primera fase crónica, esta opción puede ser considerado en ciertos casos y dependiendo de las características del paciente.^{8,24}

Efectos adversos de los inhibidores de tirosin quinasa en la edad pediátrica

Los ITQ inhiben no solo BCR-ABL1 sino también muchas otras vías de señalización. Se sabe que el Imatinib causa desregulación de la remodelación ósea al afectar los osteoblastos y los osteoclastos a través de la inhibición de distintas vías de señalización. Los ITQ continuos indefinidamente pueden causar complicaciones específicas a largo plazo en los niños en crecimiento. En los últimos años, ha existido un número creciente de informes de anomalías de crecimiento relacionadas con ITQ.^{8,24}

Parece que los niños prepúberes se ven afectados de manera más significativa. Además, los informes de deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes que reciben ITQ indican mecanismos adicionales por los cuales estos agentes pueden potencialmente afectar la estatura final de los pacientes pediátricos.^{8,24}

Los ITQ también pueden tener un efecto adverso en las mujeres en edad fértil, por lo cual deben evitar el embarazo durante el tratamiento con ITQ debido al riesgo de malformaciones fetales graves. La descendencia de pacientes varones que reciben imatinib en el momento de la concepción parecen ser saludables. El problema más relevante para los niños con LMC es el efecto de los ITQ en su fertilidad futura, pero existen pocos datos sobre este tema y los resultados de los estudios en animales varían con respecto al efecto del imatinib. Sin embargo, hay unos pocos informes de casos en humanos que indican disminución de la fertilidad en un adolescente y una paciente adulta joven que recibe imatinib. Se necesitan estudios más grandes con un seguimiento de tiempo más prolongado para evaluar la influencia del tratamiento con ITQ sobre la fertilidad futura de los pacientes pediátricos.^{8,24}

Hasta la fecha, no existen datos publicados en niños sobre la incidencia de otras morbilidades asociadas con ITQ que se han reportado en los pacientes adultos, incluyendo alteraciones tiroideas, cardiovasculares, y toxicidad hepática. Debido a que todos los efectos secundarios pueden ser más significativos con períodos más largos del tratamiento con ITQ, se recomienda monitorizar las comorbilidades en pacientes pediátricos con LMC que reciben terapia con ITQ a largo plazo.^{8,24}

Nuevos Inhibidores de Tirosin Quinasa

Se ha estudiado con éxito algunos estudios con pacientes pediátricos de fase 1, 2 y 4; siendo aprobado como tratamiento de primera línea en niños con LMC en 2003 por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) y la Agencia Médica Europea. (EMA). Se ha demostrado que los ITQ de segunda generación como el Dasatinib y nilotinib producen una respuesta más rápida y más profunda en adultos, y ahora se incluyen como tratamientos de primera línea para adultos con LMC en fase crónica en las directrices más recientes de ELN y NCCN.^{8,24}

Dasatinib y Nilotinib se han probado en ensayos de fase 1 en la población de pacientes pediátricos y hay ensayos en curso de fase 2. Actualmente se está llevando a cabo un estudio de fase 2 de nilotinib en el Grupo de Oncología Infantil y Terapias Innovadoras para Niños con Cáncer. Existe otro inhibidor de tirosin quinasa de segunda generación, llamado bosutinib, y un ITQ de tercera generación ponatinib que ha demostrado ser activo contra la mutación T315I 79 y un inhibidor de la traducción de proteínas (mepesuccinato de omacetaxina). Estos nuevos agentes están aprobados para LMC resistente o intolerante al tratamiento en pacientes adultos, pero aún no han sido investigados en niños.^{8,24}

Imatinib es el único ITQ que actualmente está aprobado como tratamiento de primera línea en LMC en edad pediátrica; sin embargo se recomienda incluir cada vez más a los pacientes pediátricos, en los nuevos estudios en desarrollo con inhibidores de tirosin quinasa de segunda generación como terapia de primera línea; ya que estos agentes

han mostrado en adultos una respuesta más rápida y profunda con menos posibilidades de progresar a fase acelerada y/o fase blástica, en comparación con imatib.^{8,24}

Si la respuesta al tratamiento de primera línea no es óptima, especialmente en adolescentes, la adherencia debe evaluarse a fondo, y posteriormente se debe realizar el análisis de la mutación del dominio de tirosina quinasa BCR-ABL1 (TKD). Dependiendo de la mutación TKD y la sensibilidad, el paciente debe recibir un inhibido de tirosin quinasa alternativo si está disponible para los niños. Al mismo tiempo, se recomienda una búsqueda de donantes de HSCT.^{8,22,23,24}

El TCMH también se debe considerar en ciertas circunstancias, como el incumplimiento, los efectos secundarios graves con inhibidor de tirosin quinasa, la disponibilidad de un donante y la elección del paciente después de un asesoramiento adecuado sobre el equilibrio del riesgo y el beneficio de la potencial curación.^{8,23,24}

No existe un estándares para el control de la morbilidad en LMC pediátrica. La falta de conocimiento sobre la disfunción inmune con ITQ está dificultando la vacunación de rutina para los niños con LMC. Un estudio mostró que los pacientes adultos tratados con ITQ tenían una respuesta humoral de la inmunoglobulina M (IgM) alterada a la vacuna antineumocócica en comparación con controles sanos y reducción de células B con memoria IgM mediante la inhibición de las quinasas fuera del objetivo. Es seguro administrar vacunas inactivadas a los niños en tratamiento con ITQ, aunque puede haber una respuesta insuficiente como en cualquier paciente inmunocomprometido.^{8,24}

Sin embargo, un informe indicó una mayor tasa de seroconversión a la vacuna contra la influenza H1N1 en pacientes adultos con LMC en comparación con pacientes con tumores de células B o receptores de HSCT. El estudio evaluó 32 pacientes adultos con LMC que recibían imatinib (n = 233) o dasatinib (n 5 9). Se observaron títulos de anticuerpos protectores en 85% (P 5 .086) y 95% (P 5 .5) de los pacientes con LMC, después de la primera y segunda dosis, respectivamente, en comparación con los controles (100% después de la primera dosis) . En general, no se recomienda administrar

vacunas vivas durante el tratamiento con ITQ, aunque un estudio sugiere que la vacuna contra la varicela puede administrarse a algunos niños con inmunodeficiencias secundarias.^{2,8,22}

Como alternativa, cuando se logra una respuesta molecular profunda después de algunos años de tratamiento con ITQ, el tratamiento puede interrumpirse durante varias semanas para proporcionar una ventana para la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En los Estados Unidos, todas las vacunas vivas se completan a la edad de 4 a 6 años, debido a que rara vez se ve LMC en niños antes de esta edad, pocos pacientes se enfrentan a este problema.^{2,8,22,23,24}

JUSTIFICACIÓN

La Leucemia mieloide crónica (LMC) afecta a pacientes pediátricos con una presentación clínica variable, diagnóstico, y respuesta al tratamiento en estos pacientes muy variable en el departamento de Hematología de la UMAE del Hospital de Pediatría CMNO, IMSS. Actualmente no existen guías o series de casos sobre esta enfermedad en pacientes pediátricos mexicanos en los últimos 10 años.

Los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica constituyen una población con diagnóstico creciente en nuestro país, con alto riesgo de no diagnosticarse a tiempo y correctamente, así como de sufrir paso a fase acelerada leucemia o crisis blástica, por no obtener adecuada respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosin quinasa.

Las complicaciones de la propia leucemia, la no respuesta completa o sostenida, resistencia, así como las consecuencias del tratamiento puede tener graves consecuencias para la población infantil con diagnóstico de LMC; disminuyendo la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, impactado en su calidad de vida; por lo que la identificación temprana de estas secuelas y la intervención médica oportuna, puede modificar la evolución de la enfermedad incrementando las expectativas de supervivencia, su calidad de vida de estos pacientes, y disminuyendo a futuro los costos de atención médica a mediano y largo plazo.

Por otra parte, los pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC son una población creciente en nuestro país por lo que no se han estudiado de manera sistemática, haciéndose indispensable contar con estudios propios a este respecto. Nuestra población presenta características distintas a otras en las que se han efectuado estudios descriptivos similares, siendo la mayoría realizados en población no pediátrica.

En el servicio de hematología de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO, IMSS, se cuenta con un historial aproximado de más de veinte pacientes con diagnóstico de LMC, nuestro hospital constituye la concentración más grande del occidente del país de este tipo de enfermedades; el presente estudio, además de ser el primero con estas características a realizarse en nuestro país, permitirá conocer descriptivamente la

frecuencia, presentación clínica, presentación hematológica, escala pronóstica, así como el seguimiento y monitorización de la respuesta clínica, hematológica, citogenética y molecular, describiendo las características en nuestra población pediátrica. Mejorando el conocimiento de este tipo de leucemia poco frecuente en la edad pediátrica, mejorando su calidad de vida y a su vez mejorando la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Magnitud: La LMC tiene una incidencia estimada de un caso por cada millón de niños por año, se diagnostica en aproximadamente 6000 pacientes cada año en los Estados Unidos de acuerdo con el Programa de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales (SEER).

La leucemia mieloide crónica afecta a sujetos alrededor de los 67 años; en México la media de edad es de 40 años, con un rango de edad entre 15 a 86 años, sin embargo se desconoce la frecuencia, incidencia y prevalencia de las características sociodemográficas de la LMC en la edad pediátrica.

La LMC se ha reportado con una alta tasa de mortalidad; en 2015 se calculó una mortalidad de 1,140 pacientes, según los reportes de casos a nivel mundial. En los reportes de Estados Unidos, representando el 15% de las leucemias, existe incidencia de 1 a 2 casos/100,000 adultos, con 6,660 nuevos casos en 2015 y prevalencia en 2010 de 70,000 casos y se espera que haya un incremento de 112,000 para el año 2020.

En el departamento de Hematología Pediátrica en la UMAE Hospital de Pediatría, el diagnóstico de LMC se ha establecido, otorgando un tratamiento oportuno y una monitorización adecuada para valorar su respuesta. A pesar de que la LMC constituye un porcentaje menor de las leucemias en la infancia, se cuenta con los recursos para establecer el diagnóstico y tratamiento, ofreciendo una atención de calidad a la población pediátrica con este diagnóstico, ya que es un centro de referencia del occidente de México.

Es indispensable saber la incidencia real de esta enfermedad, la presentación clínica, hematológica, así como la terapéutica empleada y monitorización de la misma, para

finde de establecer la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en esta unidad de alta especialidad.

Trascendencia: Este estudio será el primero en realizarse en un hospital de tercer nivel de atención y el primero en realizarse en pacientes pediátricos. Este conocimiento sentará un precedente y servirá como referencia para mejorar la calidad de atención del paciente pediátrico con Leucemia mieloide crónica, contribuyendo a crear estrategias diagnósticas, terapéuticas y de monitorización en estos pacientes, así como para dar a conocer la sobrevida y las complicaciones que este tipo de pacientes presentan tras el tratamiento. Esto servirá como futura referencia para posteriores líneas de investigación en el tema.

Factibilidad: El servicio de Hematología del Hospital de Pediatría de CMNO, es un centro de concentración del país, realizando el diagnóstico de manera inicial en esta unidad y otorgando tratamiento y seguimiento de la respuesta al mismo, de manera regular en los últimos años. De acuerdo al registro en archivo se han diagnosticado más de 20 casos de Leucemia mieloide crónica en un periodo de aproximadamente en 10 años, aunque se desconoce la cifra real. Se cuenta con todas las herramientas y recursos tanto humanos, tecnológicos y la infraestructura necesaria para realizar tanto el diagnóstico clínico y laboratorio, así como el apoyo para la monitorización citogenética y molecular, y lo más importante se brinda la atención y tratamiento de calidad a los pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC.

Vulnerabilidad: por ser un estudio retrospectivo, descriptivo, estuvo sujeto a la disponibilidad de la información que se encontró en el expediente clínico, lo cual implica la omisión del reporte de ciertos parámetros. Dado el tipo de diseño no fue posible realizar comparación de grupos. Los hallazgos fueron basados en la población intrahospitalaria, no pudiendo ser extrapolados a los de la población en general de nuestro país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad con una incidencia reportada a nivel mundial en la población pediátrica con poca frecuencia. Los protocolos diagnósticos y terapéuticos utilizados en esta población se han modificado ampliamente en los últimos 10 años, habiendo sido aplicados y estudiados en población europea, asiática y de Norteamérica. Sin embargo, tanto en México como en otros países de Latinoamérica, la información sobre este tema es muy limitada y los pacientes con esta enfermedad no cuentan con un seguimiento de forma documentada.

La mayoría de los pacientes con LMC cuentan con diagnóstico tardío, debido a la poca frecuencia en que se presentan este tipo de leucemia así como a la misma patogénesis de la enfermedad, poniendo en riesgo la evolución natural de la enfermedad a desarrollar una fase acelerada o blástica. Por lo cual es importante conocer este tipo de leucemia, que aunque es poco frecuente en la población pediátrica, su diagnóstico e inicio de terapia con inhibidor de tirosin quinasa y la monitorización del mismo constituye la base del éxito del tratamiento.

Así mismo se podrá conocer los efectos adversos y lo que lleva a los pacientes a un mal apego al tratamiento, para en un futuro mejorar la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Ya que los años potenciales de vida salvados son mayores en pediatría, el riesgo de aparición de efectos adversos en este grupo se encuentra incrementado de manera sustancial. En nuestro país, la incidencia de leucemia mieloide en la población adulta se reporta en aproximadamente menor a 1 por cada 100,000 habitantes por año, esto de acuerdo a un consenso en pacientes adultos con LMC. Sin embargo no contamos con reporte de incidencia respecto a la población pediátrica que padece LMC. Además que no contamos con literatura que describa cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento, así como respuesta al mismo de los niños con LMC. Desafortunadamente, a la fecha en México no se ha investigado acerca de LMC en edad ; los resultados de los estudios publicados de otros países, pueden no ser aplicables en nuestra población dadas sus particulares características de cada población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la experiencia clínica, diagnóstica, terapéutica y sobrevida en pacientes pediátricos con Leucemia mieloide crónica en la UMAE CMNO?

OBJETIVOS

Objetivo general.

Determinar las características clínicas, diagnóstico, tratamiento y respuesta al tratamiento, así como la sobrevida en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE, Hospital de pediatría del CMNO, IMSS.

Objetivos específicos.

1. Conocer la frecuencia de Leucemia mieloide en la población pediátrica de la UMAE Hospital de pediatría CMNO.
2. Describir la presentación clínica, características sociodemográficas, laboratoriales, escala clínica-pronostica, al momento del diagnóstico en la población pediátrica de la UMAE Hospital de pediatría CMNO.
3. Identificar el tipo de tratamiento, dosis, dosis promedio y duración del tratamiento en pacientes con LMC en la población pediátrica de la UMAE Hospital de pediatría CMNO.
4. Establecer respuesta terapéutica, clínica, hematológica, citogenética y molecular, así como la sobrevida global y supervivencia libre de enfermedad, después del inicio del tratamiento en pacientes con LMC en la población pediátrica de la UMAE Hospital de pediatría CMNO.
5. Identificar las complicaciones secundarias tanto de la enfermedad como del tratamiento recibido en pacientes pediátricos con LMC, en la UMAE HP, CMNO.

Hipótesis de trabajo

No es necesario por el tipo de estudio realizado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Descriptivo Retrospectivo.

Universo de trabajo:

Población pediátrica con rango de 0-15 años 11 meses, referida a la unidad de tercer nivel en la que se haya establecido el diagnóstico de Leucemia mieloide crónica y que hayan sido tratados en esta unidad, en un periodo de 10 años.

Lugar de estudio:

Se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco, México.

Temporalidad:

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con LMC que fueron diagnosticados, tratados durante un periodo aproximado de diez años, 2007 a 2018 y se les haya dado seguimiento en el hospital de pediatría CMNO a partir de la aprobación del protocolo en febrero del 2018.

Tamaño de la muestra: Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo de estudio aproximado de diez años, 2003 a 2018; ya que se realizó un censo, no se requirió de cálculo de tamaño de muestra, obteniendo un total de muestra de veintidós pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC.

Tipo de muestreo:

No probabilístico, por conveniencia de casos consecutivos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico clínico, laboratorial, citogenético y molecular de LMC.
- Edad comprendida entre los 0 meses a los 15 años 11 meses de edad.
- Datos completos o variables de interés en el expediente clínico.

Criterios de exclusión:

- No contar con expediente clínico completo.

DESARROLLO DEL ESTUDIO

1. Se solicitó autorización del personal correspondiente para tomar los expedientes que se encuentran en archivo de esta institución UMAE HP CMNO, que cuentan con el diagnóstico de base Leucemia crónica, según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).
2. Se recopilaron los datos del paciente (nombre, apellidos, número de seguridad social, peso al diagnóstico, fecha de diagnóstico, exámenes de laboratorio, citometría, DHL, ácido úrico, tratamiento, dosis) de los archivos clínicos electrónicos o en físico.
3. Se procedió una vez teniendo el expediente clínico las características del diagnóstico clínico, laboratorial, morfológico, citogenética y molecular la LMC así como el tratamiento administrado y que se les haya dado seguimiento en nuestra unidad. No se requirió autorización o consentimiento informado para revisión de expedientes.
4. Se obtuvieron los datos de las historias clínicas de los pacientes del archivo de la UMAE Pediatría, de acuerdo a la hoja de recolección de datos.

5. Se realizó el análisis de las variables mediante programa estadístico SPSS, los resultados fueron expresados en forma de gráficas, tablas y redacción.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El trabajo de investigación que se llevó a cabo, se sujetó al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, del año 2014, en relación a los aspectos éticos de investigación en seres humanos, apegándose a los artículos 13,14, 16, 17, 18 y 23 entre otros. Dicha investigación, de acuerdo al artículo 17 de esta Ley, es considerada como tipo I, investigación sin riesgo, en la cual no se realizó ninguna intervención, ni interacción directa con los pacientes, únicamente se realizó la recolección de información de expedientes clínicos.

La presente investigación no requiere de consentimiento bajo información debido a lo expresado anteriormente. Dentro de las consideraciones éticas se respetaron lineamientos importantes como lo son el anonimato y la confidencialidad.

El estudio esta respaldado por las premisas de investigación internacional establecidas en Helsinki. El protocolo fue sometido al Comité Local de Ética en Investigación (CLEI) 1302 y el Comité Local de Investigación en Salud (CLIS) 1302 de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO para su autorización, con número de registro 2018-1302-024.

Confidencialidad: Los datos obtenidos de cada uno de los participantes fueron tratados de una forma confidencial, utilizados única y exclusivamente para la realizar la presente investigación, asegurando que los pacientes no podrán ser identificados en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio, y que los datos respecto a su privacidad serán tratados de una forma confidencial.

Todos los datos obtenidos fueron utilizados para brindar conocimiento a las sociedades científicas a fin de mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta enfermedad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se realizó estadística descriptiva de la población estudiada.
- Se realizó un recuento de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.
- Para variables cuantitativas se calculó la mediana y los rangos en caso de curva no simétrica o bien medias y desviaciones estándar en caso de curva simétrica de los datos.
- La base de datos se realizó en el programa Excel.
- Los datos recabados fueron capturados en el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences para Windows (SPSS versión 21.0).

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

- Duración del tratamiento
- Eventos de suspensión del tratamiento
- Dias de estancia intrahospitalaria posterior al diagnostico
- Respuesta terapéutica
- Tiempo de respuesta clínica, hematológica, citogenética y molecular.
- Estado actual de la enfermedad del paciente y respuesta terapéutica actual
- Recaída o progresión de la enfermedad
- Complicaciones y efectos adversos al tratamiento.
- Muerte relacionada con la enfermedad
- Sobrevida global y libre de enfermedad

VARIABLE INDEPENDIENTE:

- Sexo y edad del paciente al momento del diagnostico.
- Peso y talla del paciente al momento del diagnostico
- Fecha del diagnostico
- Presencia de esplenomegalia.
- Clasificación de la enfermedad de acuerdo a escala pronostica de Sokal.
- Numero de leucocitos y conteo diferencial al momento del diagnostico.
- Cifra de hemoglobina y plaquetas al momento del diagnostico.

- Signos y síntomas al momento del diagnóstico de LMC.
- Esplenomegalia al momento del diagnóstico.
- Tratamiento establecido al momento del diagnóstico (dosis inicial y promedio)
- Muerte relacionada con la enfermedad
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico
- *Operacionalización de variables: ver anexo.1*

Muestreo: no probabilístico de casos consecutivos.

Recursos.

Materiales:

- Expediente clínico.
- Hojas de recolección de datos, bolígrafos, computadora portátil, impresora.

Humanos:

- Residente de la especialidad de Hematología Pediatría de la UMAE, Hospital de Pediatría CMNO.
- Médico Hematólogo Pediatra adscrito al servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE, Hospital de Pediatría CMNO.

Financieros:

- Los gastos de material de papelería fueron cubiertos por el investigador y el tesista responsable.

Las pruebas de laboratorio y gabinete forman parte de los estudios que rutinariamente se realizan a los pacientes con diagnóstico de LMC en la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO, IMSS.

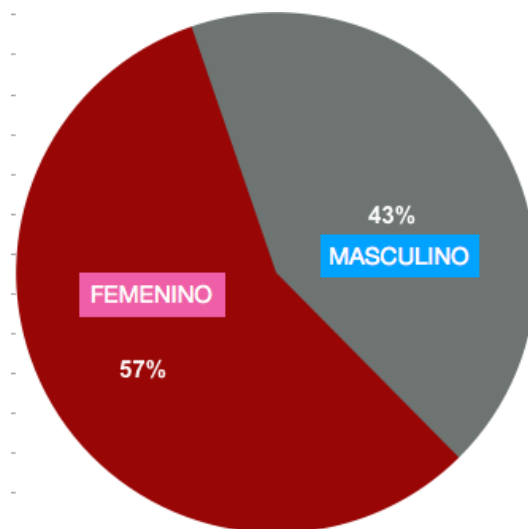
Procedimiento: La información obtenida fue complementada con la del expediente clínico físico y electrónico; y se realizó el llenado de los formatos diseñados expresamente para cada paciente. Se llevó a cabo la recolección de resultados, procesamiento estadístico y análisis de la información obtenida.

Experiencia de grupo: la experiencia de hematólogos e investigadores en esta área van desde la OMS, así como los grupos ELN, Europeo, ESMO, los cuales se han dedicado al estudio, epidemiología tratamiento y respuesta a este mismo, estableciendo escalas pronósticas (Sokal, índice de Hasford, Euro score), EUTOS score) y meta análisis, que incluyen en su mayoría pacientes con LMC adultos, sin embargo en los últimos años también se ha dedicado al estudio de LMC en pacientes pediátricos. Las guías acerca sobre el diagnóstico, manejo y monitorización del tratamiento fueron realizadas en el 2017 por el grupo ESMO, donde se detalla la definición de las fases clínicas, los criterios, las escalas pronósticas, comparando las tres más utilizadas en los pacientes adultos, establecido que se pueden utilizar como una escala pronóstica y riesgo de fase acelerada o blástica en la edad pediátrica. Todos los grupos de estudio, guías y reportes, se han realizado con el objetivo que puedan predecir su supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en la edad pediátrica.

RESULTADOS

Se estudio un total de 21 pacientes con diagnóstico de LMC en la infancia, 12 (57%) pacientes del género femenino y 9 (43%) del género masculino.

Gráfico 1. Características de género en los pacientes pediátricos con LMC



En la tabla 1 se observan las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos con LMC. La edad al diagnóstico tuvo una mediana de 11 años, con un rango de 1 a 10.14 años. La edad actual de los pacientes estudiados tiene una mediana de 15 años, con un rango entre 3 y 24 años. El peso al diagnóstico en los pacientes pediátricos obtuvo una mediana de 41 kilos, con un rango de 12 a 62 kilos.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes pediátricos con LMC

Características sociodemográficas	Pacientes pediátricos con LMC n=21
Género	
Masculino n (%)	9 (43)
Femenino n (%)	12 (57)
Edad al diagnóstico en años mediana (rango)	11.000 (1-10.14)
Edad actual en años mediana (rango)	15 (3-24)
Peso al diagnóstico mediana (rango)	41 (12-62)

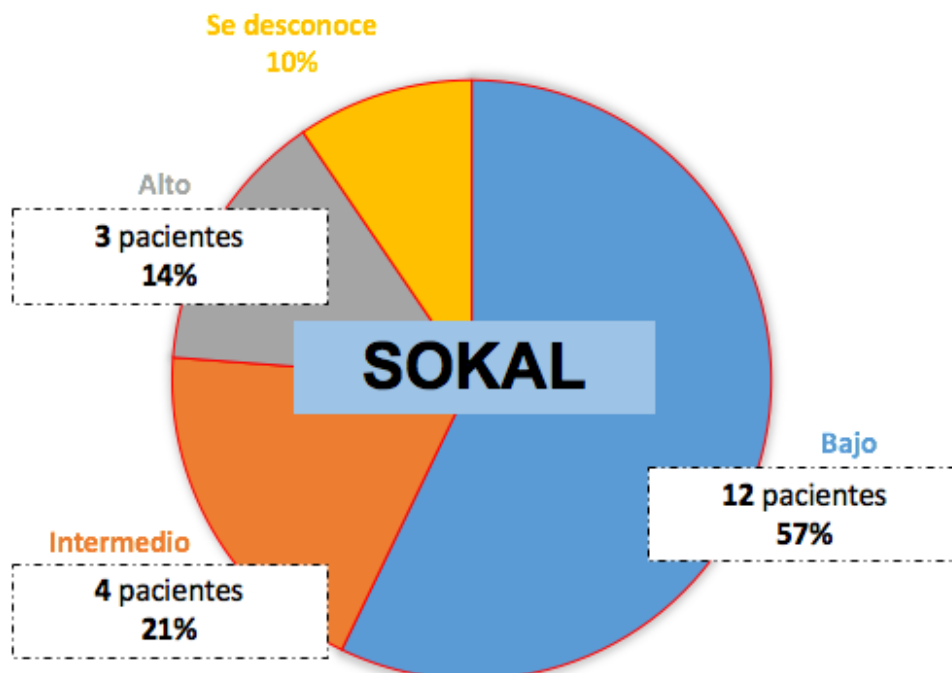
En la tabla 2 se muestran la distribución de las clasificaciones pronósticas de Sokal y Hasfort; en dos pacientes no fue posible evaluarlos por pérdida de datos.

Tabla 2. Puntaje pronóstico al diagnóstico en los pacientes pediátricos con LMC

Escala pronóstica y puntaje	Pacientes pediátricos con LMC n=21
SOKAL mediana (rango)	0.6700 (0.43-4.83)
Bajo	12 (57)
Intermedio	4 (21)
Alto	3 (14)
HASFORT mediana (rango)	9.217 (153.79-3616.60)
Bajo	7 (33)
Intermedio	8 (38)
Alto	4 (19)

La evaluación de Sokal obtuvo una mediana de puntaje de 0.6700 con un rango de (0.43-4.83). En el gráfico 2 se describe su frecuencia y porcentaje correspondiente; bajo 12 pacientes (57%), intermedio 4 pacientes (21%) y alto riesgo 3 pacientes (14%).

Gráfico 2. Índice pronóstico de Sokal en pacientes pediátricos con LMC



La evaluación pronóstica de Hasfort obtuvo una mediana de puntaje de 0.217 con un rango de 153.79-3616.60). En el grafico 3 se describe su distribución en frecuencia y porcentaje; riesgo bajo en 7 pacientes (33%), riesgo intermedio en 8 pacientes (38%) y riesgo alto en 4 pacientes (19%).

Gráfico 3. Índice pronóstico de Hasfort en pacientes pediátricos con LMC

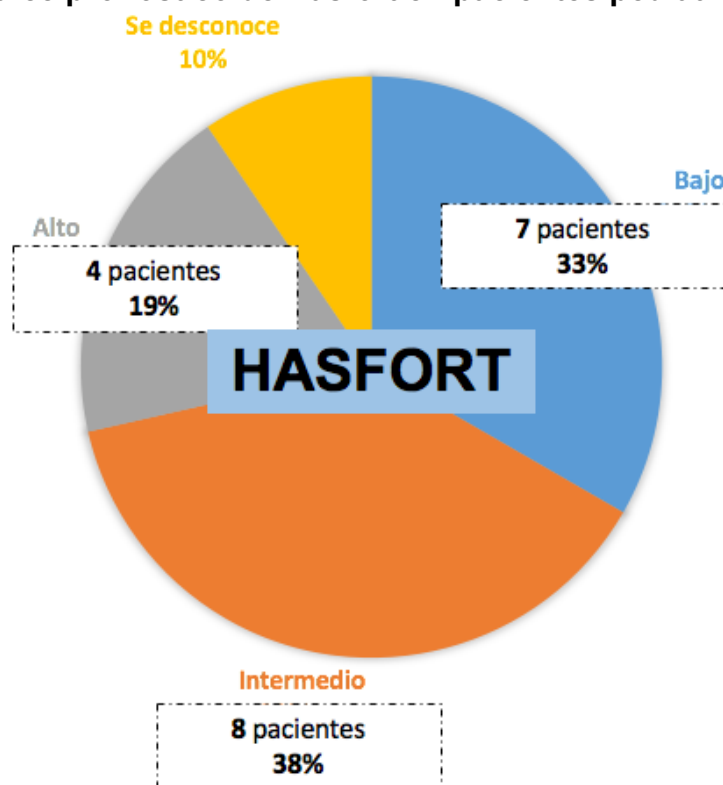


Tabla 3. Características clínicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC

Características clínicas		Pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC n=21
Tiempo de evolución en meses	mediana (rango)	20.000 (0.16-24.00)
Tamaño de esplenomegalia mm	mediana (rango)	1000.000(10.0-232.0)
Si esplenomegalia.	n (%)	19 (90.5)
No esplenomegalia	n (%)	1 (4.8)
Antecedentes personales patológicos		
Con antecedentes personales patológicos	n (%)	4 (19)
Sin antecedentes personales patológicos	n (%)	16 (76.2)
Se desconoce	n (%)	1 (4.8)

La mediana del tiempo de evolución en meses del cuadro clínico de leucemia mieloide crónica fue de 20 meses con un rango de 0.16 a 24 meses. (Tabla 4). Siendo la interpretación de resultados la proporción de 5 días a 24 meses de evolución.

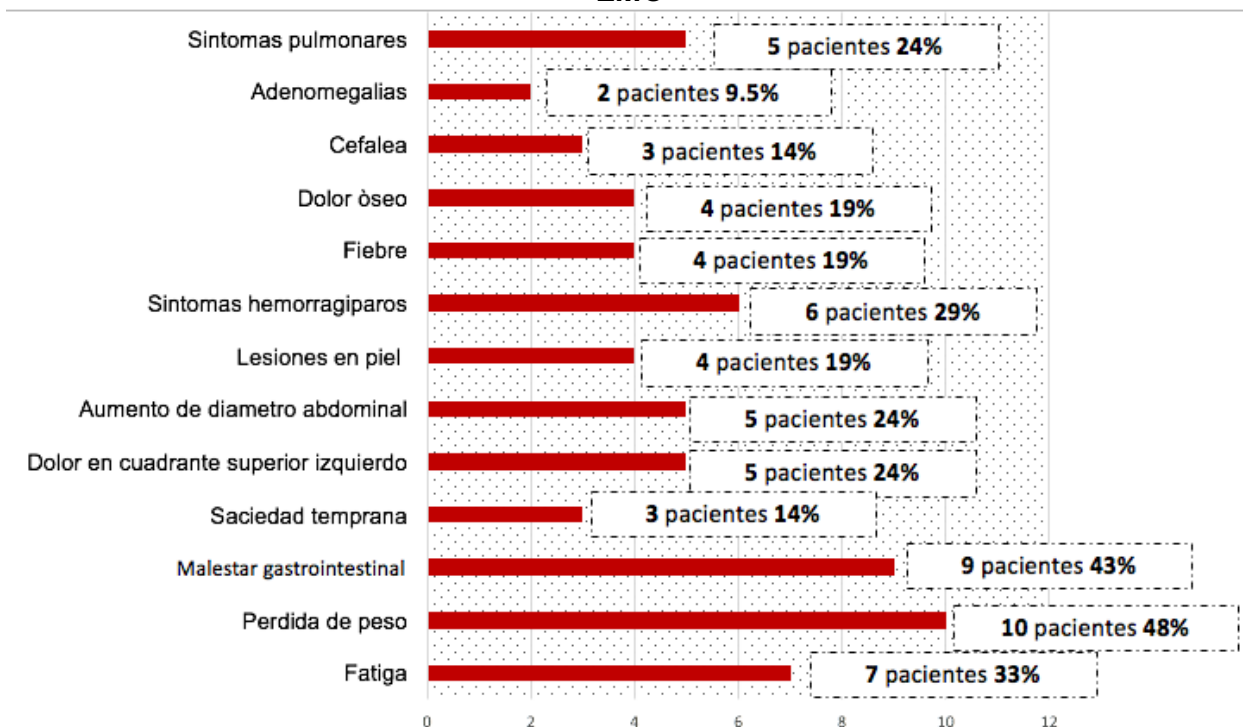
La presencia de antecedentes patológicos previo al diagnóstico tuvo una frecuencia en 4 pacientes (19%), y 16 pacientes (76.2%) sin antecedentes personales patológicos sólo un paciente no fue posible recabar los datos. Los antecedentes reportados fueron artralgias (1 paciente), gastritis y dismenorrea (1 paciente) e infecciones de vías respiratorias superiores recurrentes (2 pacientes).

El cuadro clínico al diagnóstico en los pacientes pediátricos con LMC, reportó una frecuencia de esplenomegalia en 19 pacientes (90.5%) y sin esplenomegalia solo en un paciente (4.8%); un paciente no fue posible valorar si existía esplenomegalia por pérdida de información. El tamaño de la esplenomegalia obtuvo una mediana de 100,000 con un rango entre 10.0 y 232.0 mm.

La correlación entre el tiempo de evolución y el tamaño de la esplenomegalia si fue significativa, con un valor de correlación de 0.504; el valor de p no fue estadísticamente significativo ($p=0.079$).

En el grafico 4 se muestra la frecuencia de pacientes con fatiga en 7 pacientes (33.3%), pérdida de peso en 10 pacientes (47.6%), malestar gastrointestinal una frecuencia de 9 pacientes (42.9%). Saciedad temprana se reportó en 3 pacientes (14.3%), dolor en el cuadrante superior izquierdo en 5 pacientes (23.8%); el aumento de diámetro abdominal en 5 pacientes (23.8%).

Gráfico 4. Características clínicas al diagnóstico en los pacientes pediátricos con LMC



En el gráfico 5, se muestra la frecuencia y porcentaje de los pacientes que presentaron algunos signos y síntomas poco frecuentes en el cuadro clínico de LMC, tales como lesiones en piel reportaron una frecuencia de 4 pacientes (19%); síntomas hemorragiparos 6 pacientes (28.6%), el antecedente de fiebre estuvo presente en 4 pacientes (19%), cefalea con una frecuencia de 4 pacientes (19%); el dolor óseo en 4 pacientes (19%). El dato clínico de adenomegalias en 2 pacientes (9.5%); el reporte de síntomas pulmonares en 5 pacientes representando el 23.8%.

Las características de laboratorio al diagnóstico se muestran en la tabla 4; el número total de leucocitos obtuvo una mediana de 208 100.00 con un rango de 74 770 a 533 100. En el grafico 6 se muestra la mediana de la distribución de leucocitos, y en el grafico 7 se muestra su mediana de porcentaje de distribución.

Tabla 4. Características de laboratorio al diagnóstico en pacientes pediátricos con LMC

Características de laboratorio al diagnóstico en los pacientes pediátricos con LMC	Pacientes pediátricos con LMC n=21
Número de leucocitos mediana (rango)	208 100.00. (74 770-533 100)
Número total de neutrófilos mediana (rango)	60 349 (69 349-60 349)
Porcentaje de neutrófilos mediana (rango)	65 (5-96)
Número total de eosinófilos. mediana (rango)	5810.00 (0-8915)
Porcentaje total de eosinófilos. mediana (rango)	2 (0-69)
Número total de basófilos. mediana (rango)	10310.00 (0-75200)
Porcentaje de basófilos mediana (rango)	5 (0-35)
Número total de promielocitos mediana (rango)	.00 (0-7400)
Porcentaje total de promielocitos. mediana (rango)	.00 (0-4)
Número total de bandas mediana (rango)	.00 (0-124798)
Porcentaje total de bandas. mediana (rango)	.00 (0-22891)
Porcentaje de blastos mediana (rango)	5.00 (4-17)
Número total de linfocitos mediana (rango)	8360.00 (2426-17496)
Porcentaje de linfocitos mediana (rango)	3.00 (1-112)
Número total de monocitos. mediana (rango)	3982.00 (0-76997)
Porcentaje de monocitos. mediana (rango)	2.00 (0-37)
Hemoglobina. mediana (rango)	9.00 (5.8-12.2)
Número total de plaquetas. mediana (rango)	595.00 (237-1582)
DHL mediana (rango)	2046.00 (770-3900)
Acido úrico. mediana (rango)	58.000 (2.4-7.20)

*DHL: Deshidrogenasa láctica

Gráfico 6. Cuenta total de leucocitos y su mediana y rango de distribución al diagnóstico en los pacientes pediátricos con LMC

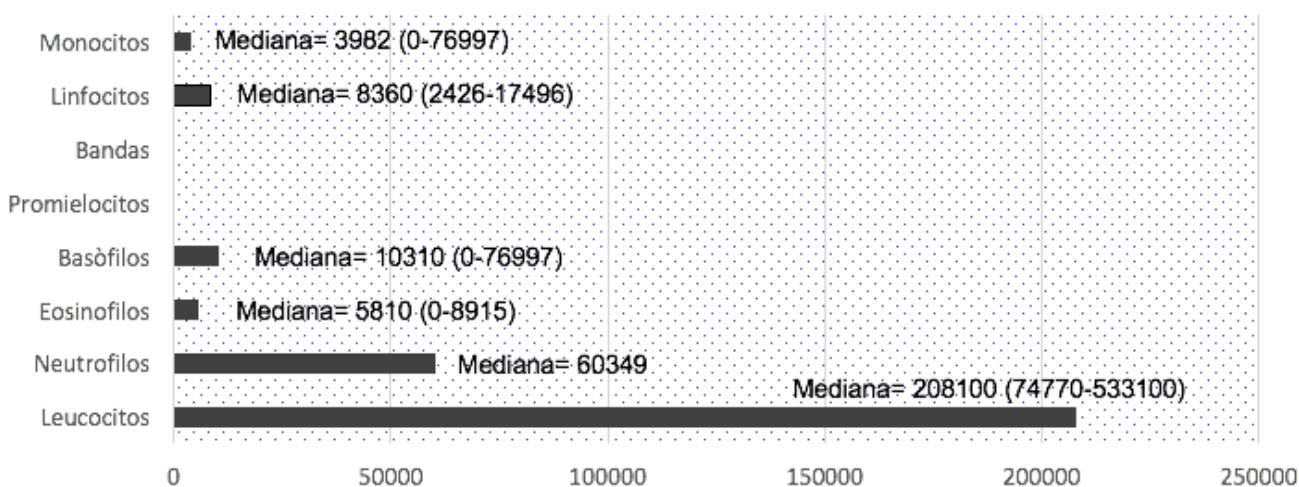
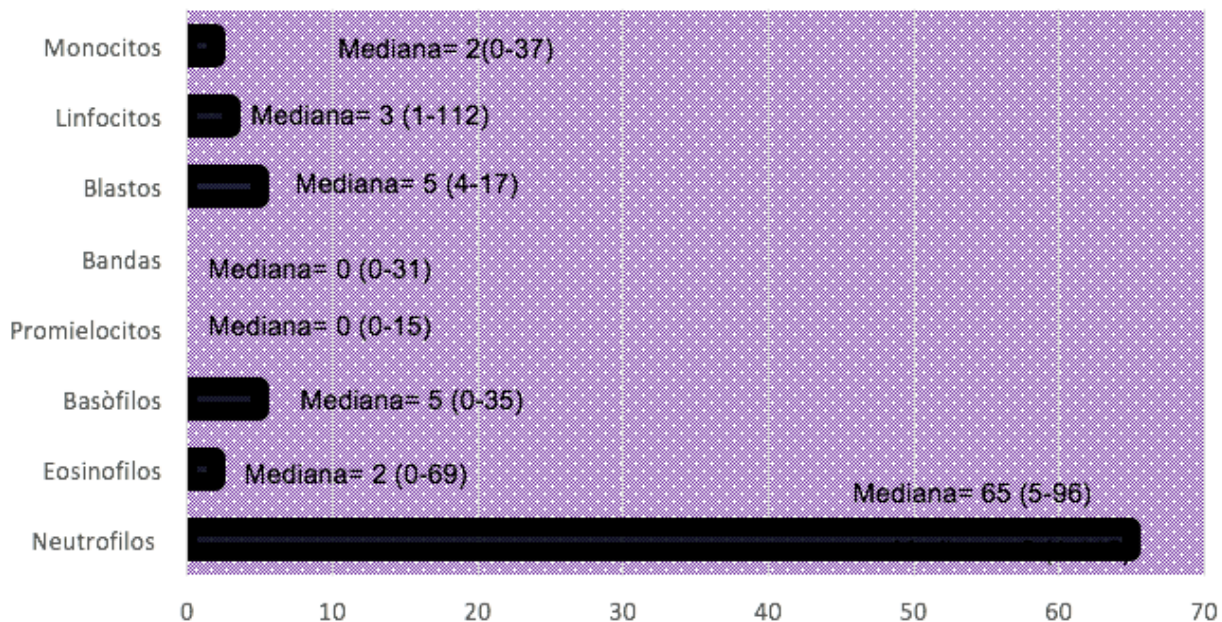


Gráfico 7. Porcentaje de leucocitos y su mediana y rango de distribución al diagnóstico en los pacientes pediátricos con LMC

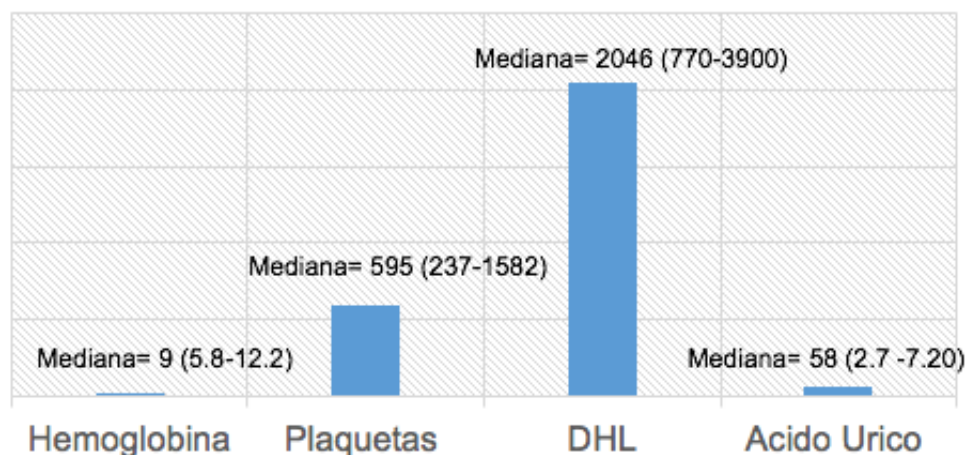


El porcentaje de blastos obtuvo una mediana del 5.00 por ciento, con un rango desde 4 a 17 por ciento. En el frotis de sangre periférica y aspirado de médula ósea, todos excepto un paciente (1/21) se reportó al diagnóstico con fase acelerada (4.8%).

La mediana de hemoglobina al momento del diagnóstico fue de 9 con un rango de 5.8 a 12.2 g/dl. La cuenta total de plaquetas reportó una mediana de 595.00 con un rango de 237 a 1582 $10^9/L$. La mediana de los niveles de DHL fue 2046.00 con rango (770 a 3900) y respecto a los niveles de ácido úrico la mediana fue de 58.00 con un rango de 2.4 a 7.20. (grafico 7)

El número total de leucocitos y la relación con los niveles de DHL y ácido úrico no guarda correlación estadísticamente significativa. El valor de correlación de número de leucocitos con DHL valor de correlación=0.218 ($p=0.435$) y el número de leucocitos con ácido úrico con un valor de correlación=0.314 ($p=0.274$).

Gráfico 8. Cuenta total de hemoglobina, plaquetas, DHL y ácido úrico y su mediana y rango de distribución al diagnóstico en los pacientes pediátricos con LMC



En el total de la muestra analizada (n=21) de pacientes estudiados, el tratamiento inicial fue con Imatinib con una mediana de 300 mg con un rango de 100 a 400 mg como dosis inicial. La dosis inicial pudo ser evaluada en los 21 pacientes estudiados en la muestra, siendo en orden de frecuencia 400 mg en 10 pacientes (47.6%), 200 mg en 5 pacientes (23.8%) 300 mg como dosis inicia en 4 pacientes (19%) y 100 mg en 2 pacientes (9.5%). En tres pacientes el Imatinib se inició un mes, nueve meses y seis años posterior al diagnóstico. El uso de tratamiento previo se reportó en tres pacientes (14.3%), los tratamientos utilizados fueron Busulfán, Idarrubicina en combinación con Citarabina e Interferón alfa en combinación con Citarabina.

Tabla 5. Tratamiento inicial en pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC

Tratamiento en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC	Pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC n=21
Imatinib como tratamiento inicial n (%)	21 (100)
Dosis inicial de Imatinib mediana (rango)	300 (100-400)
Tratamiento previo	
Si tratamiento previo n (%)	3 (14.3)
No tratamiento previo n (%)	18 (85.7)
Eventos de suspensión.	
Si eventos de suspensión n (%)	2 (9.5)
No eventos de suspensión n (%)	19 (90.5)

Al momento del diagnóstico la frecuencia del uso de otros fármacos como parte de la terapéutica fue el uso de Alopurinol en 9 pacientes (43%) (gráfico 9) e Hidroxicarbamida (gráfico 10) con una frecuencia en 6 pacientes (29%), con pérdida de la información en dos pacientes sobre su uso al diagnóstico.

Gráfico 9. Uso de Alopurinol al diagnóstico en los pacientes pediátricos con LMC

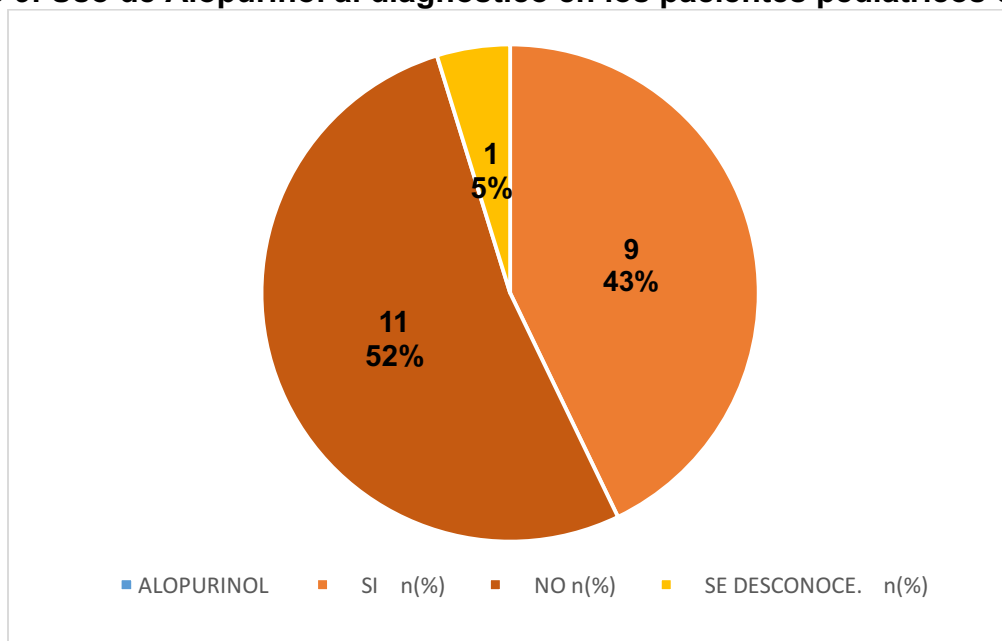


Gráfico 10. Uso de Hidroxicarbamida al diagnóstico en los pacientes pediátricos con LMC

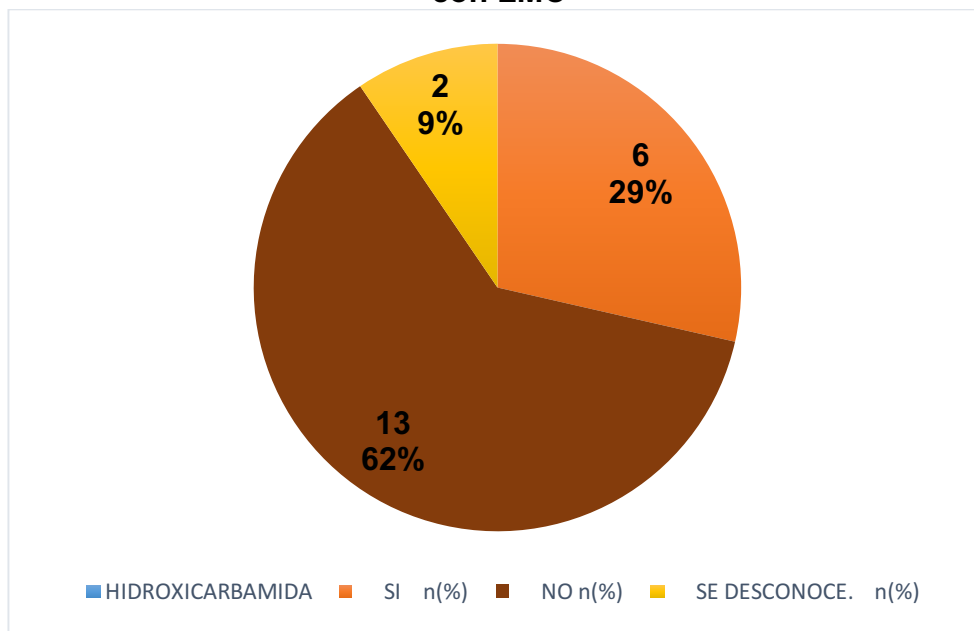


Tabla 6. Tratamiento inicial en pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC

Tratamiento inicial en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LGC	Pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC n=21
Imatinib n (%)	21 (100)
Dosis inicial Imatinib mediana (rango)	300.00 (100-400)
Alopurinol	
Si n(%)	9 (42.9)
No n(%)	11 (52.4)
Se desconoce. n(%)	1 (4.8)
Hidroxicarbamida	
Si n(%)	6 (28.6)
No n(%)	13 (61.9)
Se desconoce. n(%)	2 (9.5)
Días de EIH al diagnóstico mediana (rango)	8.5 (6-21)

Los días de estancia intrahospitalaria (EIH) al momento del diagnóstico tuvo una mediana reportada de 8.5 con un rango de 6 a 21 días de estancia intrahospitalaria; fue posible evaluarlos en 14 pacientes de 21, por pérdida de la información de datos. El mayor número de días fue 21 y 15 días reportados solo en un paciente, 12 y 10 días de estancia en dos pacientes, 9 y 8 días en un paciente respectivamente, 7 días en dos pacientes y 6 días en cuatro pacientes.

La dosis actual de Imatinib reportó una mediana de 400 mg con un rango de 200 a 300 mg, reportando la siguiente frecuencia de 8 pacientes (38.1%), 300 y 200 mg es la dosis actual en 5 pacientes respectivamente (23.8%). 500 mg es la dosis actual de 2 pacientes (9.5%) y 800 mg un paciente (4.8%).

La mediana de duración del tratamiento en años es de 5.200 con un rango de 0.5 a 16 años de tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa.

Los eventos de suspensión de tirosin quinasa se reportaron en 2 pacientes (9.5%), en uno de ellos a los dos meses por reporte de médula ósea aplásica y neutropenia febril del otro paciente se desconoce. En el resto de pacientes 19/21 (90.5) se reportaron algunos efectos adversos sin requerir suspensión del inhibidor de tirosin quinasa, tales

como epistaxis, insomnio, cefalea, cansancio, necrosis avascular de la cabeza de fémur en dos pacientes.

El uso de inhibidores de tirosin quinasa de segunda línea se reporto en cuatro pacientes (19%) con uso de Dasatinib en 4 pacientes (19%) y Nilotinib en 2 pacientes (9.5%). La dosis de Dasatinib fue de 100 mg y 800 mg en dos pacientes de cuatro que utilizaron este inhibidor de segunda línea, reportando una mediana de 450.00 con un rango de 100 a 800 mg). La dosis de Nilotinib en un paciente fue de 600 mg, uno de dos pacientes.

Tabla 7. Tratamiento de segunda línea en pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC

Tratamiento con ITQ de segunda línea en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC	Pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC n=21
SEGUNDA LINEA Mediana (rango)	
SI n(%)	4 (19)
NO n(%)	17 (81)
DASATINIB Mediana (rango)	
SI n(%)	4 (19)
NO n(%)	17 (81)
NILOTINIB Mediana (rango)	
SI n(%)	2 (9.5)
NO n(%)	19 (90.5)
DOSIS DASATINIB Mediana (rango)	450.000 (100-800)
DOSIS NILOTINIB Mediana (rango)	600.000 (600-600)

*ITQ: Inhibidor de tirosin quinasa

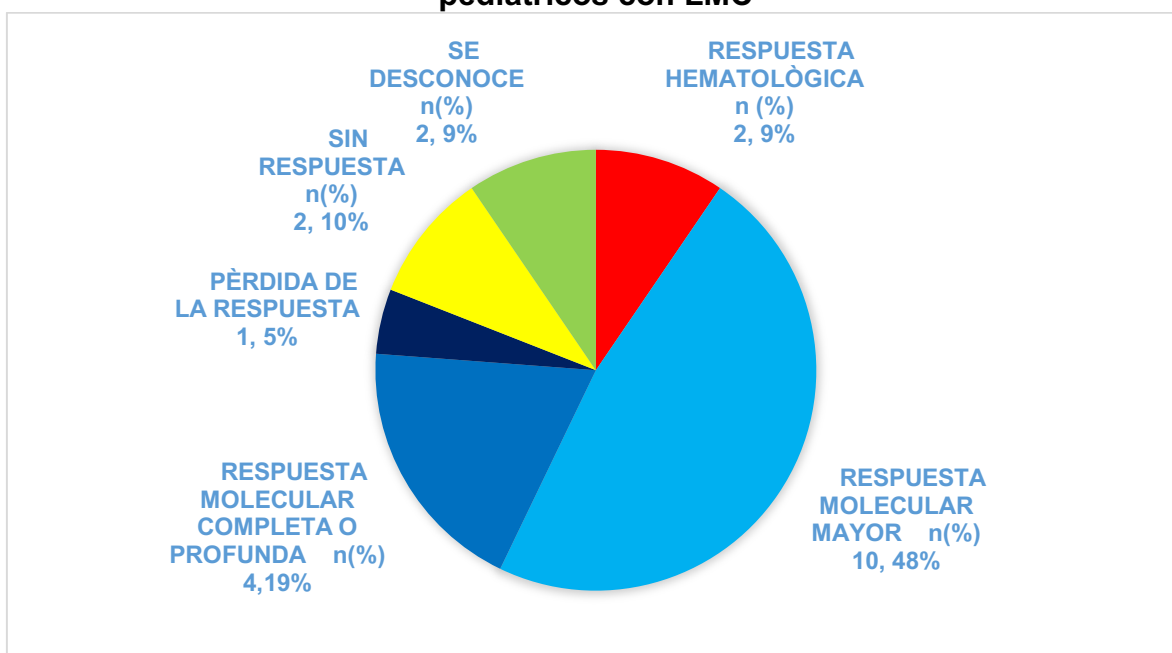
Tabla 8. Dosis de tratamiento con ITQ en pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC

Tratamiento con Inhibidores de Tlrosin quinasa en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC	Pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC n=21
Dosis inicial Imatinib mediana (rango)	300.00 (100-400)
Dosis actual Imatinib mediana (rango)	400.00 (200-300)
Dosis Dasatinib mediana (rango)	450.000 (100-800)
Dosis Nilotinib mediana (rango)	600.000 (600-600)

Respecto a la clasificación de Sokal, el uso de inhibidores de segunda línea sólo un paciente tuvo un índice pronóstico de Sokal alto (1/3), y dos un índice de Sokal bajo. De la clasificación pronóstica de Hasfort tres pacientes con terapia de segunda línea obtuvieron un puntaje Hasfort intermedio y cuatro pacientes obtuvieron un puntaje de alto riesgo y ninguno se reportó con terapia de segunda línea.

Fue posible realizar la evaluación de la respuesta actual en 19 pacientes, con pérdida de la información en dos pacientes. Dos pacientes (9%) con respuesta hematológica; un total de 10 pacientes (48%) se encuentran con respuesta molecular mayor, 4 (19%) pacientes con respuesta molecular completa o profunda; 1 paciente con pérdida de la respuesta (5%), y dos pacientes sin respuesta (10%).

Gráfico 11. Evaluación de la respuesta actual al tratamiento en los pacientes pediátricos con LMC



El tiempo de respuesta hematológica en meses reportó una mediana de 1.00 con un rango de 1 a 2 meses. El tiempo de respuesta molecular obtuvo una mediana de 30.00 con un rango de 4 a 48 meses.

Respecto al tiempo de evolución en meses del inicio de los síntomas del cuadro clínico, y el tiempo de la respuesta hematológica y molecular no existió correlación estadísticamente significativa; el valor de correlación del tiempo de evolución y respuesta hematológica fue de 0.047 ($p=0.905$) y el valor de correlación del tiempo de evolución con la respuesta molecular fue de 0.102 ($p=0.740$). En cambio el valor de correlación de la respuesta molecular con la respuesta hematológica si fue estadísticamente significativa con un valor de correlación de 0.621 ($p=0.188$), siendo el valor de p no significativo.

El tamaño de esplenomegalia y el tiempo de respuesta molecular, no tuvo un valor de correlación significativo; valor de correlación= 0.504 ($p=0.79$).

El número total de leucocitos al diagnóstico y la correlación con el tiempo de respuesta molecular, no fue estadísticamente significativo, reportando un valor de correlación de 0.0160 ($p=0.619$).

El total de nuestros pacientes se tiene evidencia de que existe la anomalía citogenética del cromosoma Philadelphia positivo, sin embargo no contamos con la valoración de respuesta citogenética en todos los pacientes, por lo cual no pudo ser valorado en nuestra muestra como valoración de respuesta al tratamiento. La evidencia del tiempo de respuesta citogenética en nuestra población estudiada fue de 4 meses, 6 meses, 12 meses y en un paciente a los 36 meses, en este último paciente con ITQ de segunda línea.

La respuesta terapéutica actual fue reportada con los siguientes resultados: respuesta hematológica en 2 pacientes (9%), 14 pacientes (67%) con respuesta optima, 3 pacientes (14%) reportados como falla terapéutica, en dos pacientes no fue posible por pérdida de la información.

Tabla 9. Evaluación de la respuesta terapéutica en pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC

Evaluación de la respuesta terapéutica actual al tratamiento en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC	Pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC n=21
EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA ACTUAL	
RESPUESTA HEMATOLÒGICA n (%)	2 (9)
RESPUESTA MOLECULAR MAYOR n(%)	10 (48)
RESPUESTA MOLECULAR COMPLETA O PROFUNDA n(%)	4 (19)
PÈRDIDA DE LA RESPUESTA	
SIN RESPUESTA n(%)	2 (10)
SE DESCONOCE n(%)	2 (9)
RESPUESTA TERAPEUTICA ACTUAL	
RESPUESTA HEMATOLOGICA n(%)	2 (9.5)
RESPUESTA OPTIMA n(%)	14 (66.7)
FALLA n(%)	3 (14.3)
SE DESCONOCE. n(%)	2 (9.5)

El reporte de fase acelerada o crisis blàstica se reportó en 4 pacientes (19%) y la presencia de recaída o progresión fue reportada en 7 pacientes (33.3%), solo en dos pacientes fue posible reconocer el tipo de crisis blàstica, una mieloide y una bifenotípica. Así mismo se detectó solo en un paciente la existencia de mutaciones (T3151).

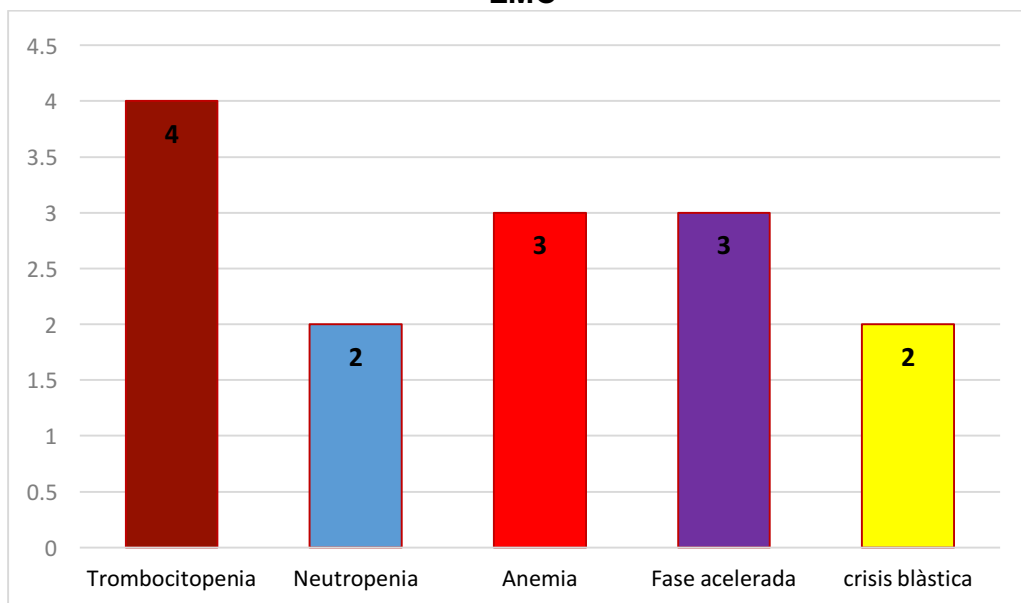
Tabla 10. Recaída o progresión en pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC

Recaída o progresión en pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC	Pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC n=21
RECAÍDA O PROGRESIÓN	
SI RECAÍDA n(%)	7 (33.3)
NO RECAÍDA n(%)	14 (66.7)
FASE ACELERADA O CRISIS BLASTICA	
SI n(%)	4 (19)
NO n(%)	17 (81)
MUTACIONES	
SI n(%)	1 (4.8)
NO n(%)	19 (90.5)
SE DESCONOCE. n(%)	1 (4.8)

Tabla 11. Complicaciones del tratamiento con ITQ en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC

Complicaciones del tratamiento con ITQ en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC	Pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC n=21
TROMBOCITOPENIA	
SI n(%)	4 (19)
NO n(%)	17 (81)
NEUTROPENIA	
SI n(%)	2 (9.5)
NO n(%)	19 (90.5)
ANEMIA	
SI n(%)	3 (14.3)
NO n(%)	18 (85.7)
FASE ACELERADA	
SI n(%)	3 (14.3)
NO n(%)	17 (81)
SE DESCONOCE. n(%)	1 (4.8)
CRISIS BLÀSTICA	
SI n(%)	2 (9.5)
NO n(%)	19 (90.5)

Gráfico 12. Complicaciones del tratamiento con ITQ en pacientes pediátricos con LMC



En la tabla 11 se reporta la frecuencia de los efectos adversos asociados al tratamiento fueron los siguientes: trombocitopenia en 4 pacientes (19%), neutropenia en 2 pacientes (9.5%), anemia en 3 pacientes (14.3%). Así mismo en el gráfico 12 se muestra su frecuencia de distribución.

Fase acelerada durante el tratamiento fue reportada en 3 pacientes (14.3%) y 2 pacientes (9.5%). No se ha reportado hasta el momento muerte asociada al tratamiento en la muestra estudiada de pacientes pediátricos con LMC.

DISCUSIÓN

El estudio realizado incluyó una muestra de 21 pacientes con diagnóstico de LMC en la edad pediátrica. Existen pocos estudios o ensayos clínicos respecto a los pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC, ya que representa tan solo el 2-3% de las leucemias pediátricas.

La muestra de nuestro estudio fue un total de 21 pacientes con diagnóstico de LMC en la infancia, 12 (57%) pacientes del género femenino y 9 (43%) del género masculino. Existe un discreto predominio en varones, según algunas publicaciones realizadas (1:1.5)¹; sin embargo en nuestra revisión existió una mayor frecuencia en el género femenino, así mismo no se encontraron factores étnicos o genéticos predisponentes, tal como lo dice la bibliografía.

Las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos con LMC en nuestra revisión, como la edad, tuvo una mediana de 11 años, con un rango de 1 a 10.14 años, coincidiendo con los datos descritos en la bibliografía ya que la mayoría de los pacientes tienen 6 años o más.^{1,10}

Es importante destacar que en nuestra revisión se incluyeron a todos los pacientes pediátricos que han sido diagnosticados con LMC, incluyendo a la población que se encuentra en el servicio de Hematología de CMNO, Hospital de Especialidades; por lo que se pudo establecer la mediana de la edad actual de los pacientes estudiados, mediana=15 años, con un rango entre 3 y 24 años.

El peso al diagnóstico en los pacientes pediátricos obtuvo una mediana de 41 kilos, con un rango de 12 a 62 kilos, a pesar de que se tiene los datos del peso al diagnóstico, no se realizaron los cálculos de peso para la edad, IMC y talla, pero nuestro estudio podría ser la pauta para valorar si los datos de desnutrición, sobrepeso u obesidad son un factor de riesgo para LMC, ya que existe bibliografía que ha demostrado que existe evidencia que en los niños con obesidad existe un peor pronóstico en leucemias agudas, ya que la obesidad influye en el pronóstico de recaída y tiempo de supervivencia debido a un considerable incremento en la toxicidad y a que algunos factores de crecimiento inducen quimiorresistencia en las células neoplásicas.²⁶

Respecto a las características clínicas y signos y síntomas que presentaron los pacientes al momento del diagnóstico, el tiempo de evolución tuvo una mediana de 20 meses, con un rango de 0.16 a 24 meses, resultado de proporción de 5 días aproximadamente; siendo considerable el tiempo del inicio de los síntomas, según la bibliografía la transición de la fase crónica a la fase acelerada y posteriormente a la fase blástica puede ocurrir gradualmente durante un periodo de un año o más, o aparecer bruscamente como una crisis blástica. El ritmo de progresión anual de la fase crónica a la crisis blástica es de 5 a 10% los primeros dos años y del 20% en los años subsiguientes.²

Los antecedentes personales patológicos en los niños con diagnóstico con LMC, estuvo presente sólo en 4 pacientes (19%); sin ser una característica significativa o de repercusión en el cuadro clínico inicial de LMC.

Continuando con las características clínicas en nuestra muestra 19 presentaron esplenomegalia, con una mediana de 1000 mm con un rango desde 10 a 232 mm.

La correlación entre el tiempo de evolución y el tamaño de la esplenomegalia si fue significativa, con un valor de correlación de 0.504; el valor de p no fue estadísticamente significativo ($p=0.079$); esto evidencia que a mayor tiempo de evolución si existen mayor esplenomegalia por clínica en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC.

En el estudio previamente señalado realizado por *Millot y cols* en el Hospital universitario de Poitiers en Francia, valoraron que los niños con una relación BCR/ ABL1 superior a 10% a los tres meses después del inicio del Imatinib tuvieron un tamaño de bazo más grande y un número mayor de recuento de glóbulos blancos en comparación con aquellos con una relación BCR/ABL1 menor a 10%.⁶

En nuestra revisión el tamaño de esplenomegalia y el número total de leucocitos respecto al tiempo de respuesta molecular, no tuvo un valor de correlación significativo; valor de correlación= 0.504 ($p=0.79$), valor de correlación= 0.0160 ($p=0.619$) respectivamente.

Se realizó el cálculo del puntaje de las escalas pronósticas (Sokal y Hasfort) en nuestra muestra de población pediátrica con diagnóstico de LMC. El puntaje pronóstico de Sokal obtuvo una mediana de 0.6700 con un rango de 0.43 a 4.83, reportando en su mayoría

un riesgo bajo en 12 pacientes (57%), solo 3 pacientes (14%) se clasificaron como riesgo alto. A diferencia de la revisión de *Millot y cols*, en nuestra muestra se evaluó el puntaje de Hasfort, donde predominó riesgo intermedio con 8 pacientes (38%), 7 pacientes (33%) con riesgo bajo y 4 con pacientes con riesgo alto.

En el estudio de *Millot* indica que se podría explicar que los pacientes con enfermedad voluminosa (bazo grande, alto conteo de leucocitos) tendrían una puntuación de Sokal mayor y por lo tanto menor respuesta al tratamiento con ABL/BCR >10% a los tres meses^{6, 7}; sin embargo en nuestro estudio no todos los pacientes obtuvieron una calificación pronóstica clasificada como riesgo alto, lo que nos podría hacer énfasis en que estas escalas podrían ser una herramienta útil al momento del diagnóstico en la población pediátrica, ya que ambas escalas de puntaje pronóstico y las demás escalas que existen, que no fueron evaluadas en esta revisión se limitan a la población adulta con diagnóstico de LMC.

Respecto a la clasificación de Sokal y Hasfort no existieron datos que indicaran que la escala pronóstica evaluada como riesgo alto tuviera una relación con el uso de ITQ de segunda línea.

En nuestra muestra 19 pacientes (90%) tuvieron clínicamente esplenomegalia, y respecto a la evaluación de la respuesta actual: con respuesta molecular mayor 10 (48%) y con respuesta molecular completa o profunda 4 pacientes (19%) y traducido a respuesta terapéutica con respuesta óptima 14 pacientes (67%); por lo que respecta mencionar que más del 90% de los pacientes tuvieron presente la esplenomegalia al momento del diagnóstico, sin embargo el 67% de los pacientes se encuentran con una respuesta molecular óptima; en coherencia con esto, Hughes et al mostraron que los pacientes adultos que no lograron un BCR-ABL1/ABL < 10% tres meses después del inicio de Imatinib también tuvieron un tamaño mediano de bazo más grande y una puntuación de riesgo de Sokal más alta que aquellos que logran una respuesta molecular temprana.⁶ Sin embargo esta regla se observa que no ocurre en la población pediátrica con LMC, por lo tanto no se puede tomar como factor predictivo el tamaño de la esplenomegalia.

Al momento de realizar este estudio se observaron otros síntomas no frecuentes, no siempre documentados como dato clínico presente en los niños con LMC, tales como los síntomas de infiltración a piel, hemorragia pulmonar o TEP. Ya que según las series descritas los síntomas son inespecíficos y no son frecuentes e incluyen: pérdida de peso, astenia, fiebre, diaforesis, dolor en el hipocondrio izquierdo, saciedad temprana y malestar general; en aproximadamente 40% de los casos el diagnóstico es fortuito con base en conteos sanguíneos anormales.^{15,20} Por lo que se considero era importante las manifestaciones poco frecuentes en los pacientes pediátricos.

Al momento del diagnóstico la frecuencia del uso de otros fármacos como parte de tratamiento inicial fue el uso de Alopurinol en 9 pacientes (43%) e Hidroxicarbamida con una frecuencia en 6 pacientes (29%), no existieron datos de lisis tumoral en ninguno de los pacientes, esto se debe a que la LMC a pesar de tener leucocitosis importante, son células maduras, no blásticas, no se encontró relación con el número de leucocitos y los niveles de DHL y Acido Úrico, sin embargo llama la atención la elevación de los niveles de ácido úrico al diagnóstico, así como el uso de Alopurinol. El uso de Hidroxicarbamida, no fue más allá de cuatro semanas en los pacientes que se logró reportar el tiempo de uso, se encuentra muy bien documentado que su uso es para tratar de reducir la carga leucocitaria y mejorar los síntomas causados por leucoestásis. En esta revisión no se evaluó si existía correlación con el tiempo de respuesta hematológica en los pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de LMC, ya que existe bibliografía donde se documenta si su uso acorta el tiempo de llegar a una respuesta hematológica más temprana, y por lo tanto mejor pronóstico para alcanzar una RMM más temprana.

El tiempo de respuesta hematológica en meses reportó una mediana de 1.00 con un rango de 1 a 2 meses. El tiempo de respuesta molecular obtuvo una mediana de 30.00 con un rango de 4 a 48 meses. Existen los mismo objetivos de obtener una respuesta molecular temprana (3 meses), sin embargo si existe mayor tiempo de respuesta molecular en nuestros pacientes pediátricos, colocándolos en un alto riesgo de progresión o recaída, no respuesta o resistencia.

Una de las variables analizadas en nuestra revisión fue el número de días de estancia intrahospitalaria (EIH) al momento del diagnóstico, con una mediana reportada de 8.5 con un rango de 6 a 21 días; siendo el mayor número de días fue 21 y 15 días y 6 días como mínimo de días, esto causa motivo de estudio, ya que existieron pacientes con una presentación de síntomas poco frecuentes descritos en la LMC, tales como síntomas hemorragiparos, pulmonares (TEP), y de infiltración a piel, esto se traduce en que si existen diferencias entre los síntomas de LMC en la población pediátrica y adultos, ya que la LMC en fase crónica, constituye en su mayoría síntomas vagos a inespecíficos, asintomáticos, con un mayor tiempo de evolución, sin embargo se observa que en la población pediátrica aunque se encuentre en una fase crónica si ameritan mayor días de EIH, así como el riesgo de síntomas de mayor gravedad.

El reporte de fase acelerada o crisis blástica se reportó en 4 pacientes (19%) y la presencia de recaída o progresión fue reportada en 7 pacientes (33%), solo en dos pacientes fue posible reconocer el tipo de crisis blástica, una mielóide y una bifenotípica. Así mismo se detectó solo en un paciente la existencia de mutaciones (T3151), en la cual se han reportado 8 crisis blásticas, y resistencia al tratamiento, así mismo recaída post trasplante de células hematopoyéticas. Sin embargo no fue posible la detección de la posible existencia de mutaciones en la población que tuvo necesidad de cambiar a inhibidores de tirosin quinasa de segunda línea.

Una vez que Imatinib fue aprobado como tratamiento en los pacientes pediátricos con LMC en fase crónica, incluyendo los pacientes con HLA compatible se comenzó a utilizar como terapia de primera línea.⁵ En nuestra muestra población la dosis inicial de Imatinib reportó una mediana de 300 mg con un rango de 100 a 400 mg al día; solo se reportó el uso de tratamiento previo en tres pacientes (14.3%), los tratamientos utilizados fueron Busulfán, Idarrubicina en combinación con Citarabina e Interferón alfa en combinación con Citarabina. En los pacientes que se utilizó otro tipo de tratamiento inicial, fue debido a que se incluyeron pacientes en la fecha en que aún no contaba con ITQ y que no se encontraba aprobado en la población pediátrica, por lo cual se iniciaron en dosis bajas.

Martin A. Champagne y cols. realizó un ensayo donde demostró que el imatinib es bien tolerado en niños con leucemias Ph recurrentes o con tratamiento refractario a dosis que varían de 260 - 570 mg / m². Basado en estos resultados, las dosis recomendadas para la evaluación posterior en la población pediátrica son 260 mg / m² y 340 mg / m², que son comparables con las dosis fijas recomendadas actuales de 400 mg para adultos con LMC en fase crónica y 600 mg para adultos con leucemias Ph avanzadas. Sin embargo, dosis tan altas como 570 mg / m², que no exceden la dosis máxima tolerada pediátrica, fueron bien toleradas y también pueden ser potencialmente utilizadas en estudios futuros.²⁷

En nuestra muestra la duración del tratamiento tuvo una mediana de 5.2 años con un rango de 5 hasta 16 años, incluyendo todos los pacientes que fueron diagnosticados e iniciaron su tratamiento en nuestro centro, la dosis actual de Imatinib tiene una mediana de 400 mg con un rango de 200 a 300 mg, sin tener que sobrepasar la dosis máxima tolerada de ITQ en la población pediátrica, ya que a los pacientes que han mostrado refractariedad al tratamiento con inhibidor de tirosin quinasa, han sido sometidos a protocolo de estudio para utilizar ITQ de segunda línea. En la población adulta, sería interesante evaluar si son candidatos de acuerdo a su condición clínica y el tiempo de respuesta molecular completa que presenten, valorar continuar con el uso de ITQ en las dosis máximas.

En el estudio que se realizó por *Giona y cols* previamente citado en esta discusión⁵, con el propósito de informar acerca de la respuesta de las dosis altas de Imatinib y su resultado a largo plazo en niños y adolescentes con LMC, ya sea sin tratamiento previo, resistente o intolerante a interferón en nueve centros italianos, todos los pacientes alcanzaron la dosis planeada (340 mg/m²) de Imatinib en periodo máximo de 8 meses de tratamiento y los efectos relacionados con el uso de Imatinib se observó ocurrieron de manera temprana, dentro de los seis primeros meses. La presencia de toxicidad hematológica (trombocitopenia y neutropenia) se produjo en el 42% de los pacientes durante el primer año del tratamiento. Los datos de toxicidad medular reportados como trombocitopenia estuvieron presentes en 4 pacientes (19%), neutropenia en 2 pacientes

(9.5%) y anemia en 3 pacientes (14.3%); en nuestra muestra se reportaron dos pacientes con eventos de suspensión (9.5%).

Los eventos de fase acelerada durante el tratamiento fue reportada en 3 pacientes (14.3%) y 2 pacientes (9.5%). Sin embargo la paciente en quien se encontró la mutación T3151 se encuentra en tratamiento de cuidados paliativos, con antecedente de 8 crisis blásticas, a pesar de tratamiento con trasplante de células hematopoyéticas, dosis máxima de Imatinib, e inhibidores de tirosin quinasa de segunda línea, según las notas del expediente clínico con tratamiento para disminuir número de leucocitos y células blásticas a base de Citarabina y antraciclicos. No se ha reportado hasta el momento muerte asociada al tratamiento en la muestra estudiada de pacientes pediátricos con LMC.

La mediana de duración del tratamiento en años es de 5.200 con un rango de 0.5 a 16 años de tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa. Los eventos de suspensión de tirosin quinasa se reportaron en 2 pacientes (9.5%), en uno de ellos a los dos meses por reporte de médula ósea aplásica y neutropenia febril del otro paciente se desconoce. En el resto de pacientes 19/21 (90.5) se reportaron algunos efectos adversos sin requerir suspensión del inhibidor de tirosin quinasa, tales como epistaxis, insomnio, cefalea, cansancio, necrosis avascular de la cabeza de fémur en dos pacientes. Comparado con las revisiones previas, se puede considerar que los ITQ son bien tolerados y son un tratamiento efectivo para los pacientes pediátricos con inhibidores de tirosin quinasa, sin embargo se deben de considerar los efectos adversos a largo plazo, como afectación de la talla, desmineralización ósea, desequilibrio hidroelectrolítico, alteraciones de sueño, etc. Nuestro estudio podría ser la pauta para continuar con el seguimiento de los pacientes que aún se encuentran en la edad pediátrica en búsqueda de efectos adversos.

Frederic Millot y cols realizaron un estudio en el 2014 con los siguientes puntos clave; la respuesta molecular temprana a los 3 meses podría predecir el resultado en los niños tratados con Imatinib para la LMC; así mismo que los niños con LMC tienen menos probabilidades de lograr una respuesta molecular temprana al Imatinib que los adultos

con LMC. La fiabilidad de un punto de corte del 10% a los 3 meses después del inicio de Imatinib como un marcador sustituto de la respuesta al año y la supervivencia libre de eventos sigue siendo confirmado en una cohorte más grande de niños.⁶

En los resultados de nuestro estudio el tiempo de respuesta hematológica tuvo una mediana de 1 con un rango de 1 a 2 meses, y la respuesta molecular reportó una mediana de 30 con un rango de 4 a 48 meses; colocando a nuestros pacientes en alto riesgo y confirmando la teoría de Millot y cols en la que los niños con diagnóstico de LMC tienen menos probabilidades de lograr una respuesta molecular temprana al Imatinib que los adultos. Se podría realizar un estudio comparativo de seguimiento, para describir el tiempo que tardan en obtener respuesta molecular adultos y niños con diagnóstico de LMC.

Como ya se describió en el marco teórico de este estudio la anomalía citogenética que más caracteriza la LMC es el cromosoma Filadelfia (Ph), el cual representa una translocación de los cromosomas 9 y 22 (t(9;22)), lo que produce una proteína de fusión BCR-ABL.⁴ En el total de nuestros pacientes se tiene evidencia de que existe tal anomalía citogenética, sin embargo no contamos con la valoración de respuesta citogenética en todos los pacientes, por lo cual no pudo ser valorado en nuestra muestra como valoración de respuesta al tratamiento, ya que en todos se da seguimiento de monitorización de la enfermedad y respuesta al tratamiento con la búsqueda del cromosoma Philadelphia por PCR molecular. La evidencia del tiempo de respuesta citogenética en nuestra población estudiada fue de 4 meses, 6 meses, 12 meses y en un paciente a los 36 meses, en este último paciente con ITQ de segunda línea.

Una posible solución es detener los inhibidores de tirosin quinasa después de un período indetectable de BCR-ABL1. El estudio prospectivo Stop Imatinib (STIM) evaluó la viabilidad de suspender el tratamiento con Imatinib en pacientes de 18 años de edad o mayores que permanecieron en el grupo de respuesta molecular completa durante al menos 2 años mientras estaba en tratamiento con Imatinib. Sesenta y nueve de 100 pacientes reclutados tuvieron una mediana de seguimiento de 24 meses (rango, 13-30 meses) y 42 de 69 pacientes (61%) experimentaron una recaída; sin embargo, todos los pacientes que tuvieron recaída molecular respondieron a la reintroducción de imatinib.¹⁸

En la población de nuestro estudio, no se ha realizado la interrupción del ITQ de manera electiva en los pacientes con LMC. Algunos de los pacientes de nuestra muestra ya pertenecen a la población estudiada en otros centros sin embargo de acuerdo a nuestra base de datos en ninguno de nuestros pacientes se ha suspendido la terapia con ITQ.

A pesar de estos estudios, existe información limitada sobre los resultados a más largo plazo (más allá de los 5 años) de los pacientes con LMC en RMC después del cese de imatinib. Aunque BCR-ABL1 puede ser persistente sin progresión de la enfermedad durante varios años, también es posible que los niños en RMC experimenten una recaída molecular después de un período de tiempo más prolongado después de la interrupción de ITQ.

Finalmente, es importante considerar que un valor indetectable de BCR-ABL1 no implica ausencia de enfermedad, sino la imposibilidad de detectarla con las técnicas disponibles. Asimismo, no debe dejar de tenerse en cuenta los reportes de la presencia de un bajo número de copias de BCR-ABL1 en personas sin evidencia de enfermedad. Estas dos consideraciones hacen que deban interpretarse con cautela los valores cercanos al límite de detección de la técnica.¹³

El concepto de dosis intermitentes de ITQ para reducir los efectos secundarios a largo plazo y la carga financiera es intrigante a este respecto ya que el rango de edad de diagnóstico en nuestros pacientes fue de 1.10 a 14 años, con una mediana de 11.000 y la edad actual tiene una mediana de 15 años con un rango de 3 a 24 años. El tiempo transcurrido en años en nuestra población reporta una mediana de 5.2 años con un rango desde 0.50 a 16.10 años; siendo la población pediátrica más vulnerable para los efectos adversos al tratamiento y teniendo una exposición a lo largo de muchos años a los efectos de los inhibidores de tirosin quinasa.

CONCLUSIONES

Las leucemias en la infancia son cánceres del sistema hematopoyético debido a una *transformación maligna del progenitor linfoide y mieloide*. Las leucemias son la primera causa de mortalidad relacionada con cáncer en los Estados Unidos de América. ^{1,2}

La leucemia mieloide representa un grupo de alteraciones clonales de la célula madre hematopoyética, en los cuales hay tanto falla para la diferenciación, así como sobreproducción de éstas, lo que lleva a acumulación de células no funcionales llamadas mieloblastos. Involucra un número heterogéneo de enfermedades, que difieren en sus características clínicas, de pronóstico y de respuesta a tratamiento. ^{1,2}

La leucemia mieoloide crónica representa del 2 al 5 % de todas las leucemias infantiles y se reporta un caso por cada millón de niños por año. Es el trastorno mieloproliferativo crónico más común en la niñez y representa 10 al 15% de las leucemias mieloides infantiles. ^{1,2}

En este estudio se logró recabar una muestra de 21 pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC de la UMAE Hospital de pediatría CMNO.

La frecuencia de leucemia mieloide en la población pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, fue un total de 21 pacientes, 12 (57%) pacientes del género femenino y 9 (43%) del género masculino, difiriendo respecto a la bibliografía, donde se reporta una mayor incidencia en el género masculino.

Las características sociodemográficas descritas de los pacientes pediátricos con LMC, fue una edad al diagnóstico tuvo una mediana de 11 años, con un rango de 1 a 10.14 años. La edad actual de los pacientes estudiados tiene una mediana de 15 años, con un rango entre 3 y 24 años. El peso al diagnóstico en los pacientes pediátricos obtuvo una mediana de 41 kilos, con un rango de 12 a 62 kilos.

La presentación clínica al diagnóstico en los pacientes pediátricos con LMC puede ser con síntomas poco frecuentes y con mayor gravedad, ameritando mayor días de EIH. El tiempo de evolución de inicio del cuadro clínico si tiene un valor de correlación

significativo respecto al tamaño de la esplenomegalia. Las escalas pronósticas de Sokal y Hasfort pueden ser una herramienta útil al diagnóstico en la población pediátrica.

Los resultados correlacionados a la clínica de los pacientes, así como la correlación con la respuesta molecular describen que la escala de puntuación de Sokal corresponde a una herramienta útil al diagnóstico en la población pediátrica.

El cuadro clínico al diagnóstico en los pacientes pediátricos con LMC, reportó una frecuencia de esplenomegalia en el 90%; así mismo la correlación entre el tiempo de evolución y el tamaño de la esplenomegalia si fue significativa, con un valor de correlación de 0.504. El tiempo de evolución de inicio del cuadro clínico si tiene un valor de correlación significativo con el tamaño de la esplenomegalia.

Las características de laboratorio como el número total de leucocitos obtuvo una mediana de 208 100.00 con un rango de 74 770 a 533 100. El porcentaje de blastos obtuvo una mediana del 5%, con un rango desde 4 a 17% En el frotis de sangre periférica y aspirado de médula ósea, todos excepto un paciente (1/21) se reporto al diagnóstico con fase acelerad. La mediana de hemoglobina al momento del diagnóstico fue de 9 g/dl con un rango de 5.8 a 12.2 g/dl. La cuenta total de plaquetas reportó una mediana de 595.00 con un rango de 237 a 1582 $10^9/L$, teniendo correlación con la bibliografía en los estudios publicados, siendo una característica similar en la población pediátrica y adultos con diagnóstico de LMC. Se observó que número total de leucocitos y la relación con los niveles de DHL y acido úrico no guarda correlación estadísticamente significativa.

En el total de la muestra analizada (n=21) de pacientes estudiados, el tratamiento inicial fue con Imatinib con una mediana de 300 mg con un rango de 100 a 400 mg como dosis inicial. En tres pacientes el Imatinib se inició un mes, nueve meses y seis años posterior al diagnóstico. El uso de tratamiento previo se reportó en tres pacientes, los tratamientos utilizados fueron Busulfán, Idarrubicina en combinación con Citarabina e Interferón alfa en combinación con Citarabina, estos pacientes con tratamiento previo al ITQ fueron pacientes diagnosticados antes del uso de ITQ autorizado en niños y disponibles en nuestra unidad.

Al momento del diagnóstico la frecuencia del uso de otros fármacos como parte de la terapéutica fue el uso de Alopurinol en 9 pacientes (43%) e Hidroxicarbamida con una frecuencia en 6 pacientes (29%), no existieron datos de lisis tumoral en los pacientes, no se encontró relación con el número de leucocitos y los niveles de DHL y ácido úrico, así como ningún paciente reportó datos de lisis tumoral. El uso de Hidroxicarbamida, no fue más allá de cuatro semanas en los pacientes que se logró documentar el tiempo de uso de Hidroxicarbamida.

El número de días de estancia intrahospitalaria al momento del diagnóstico, con una mediana reportada de 8.5 con un rango de 6 a 21 días; siendo el mayor número de días fue 21 y 15 días y 6 días como mínimo de días. Existieron pacientes con una presentación de síntomas poco frecuentes descritos en la LMC, tales como síntomas hemorrágicos, pulmonares, y de infiltración como a piel, esto se traduce en que si existen diferencias entre los síntomas de LMC en la población pediátrica y adultos, ya que la LMC en fase crónica, constituye en su mayoría síntomas vagos e inespecíficos, asintomáticos, con un mayor tiempo de evolución, sin embargo se observa que en la población pediátrica aunque se encuentre en una fase crónica si ameritan mayor días de EIH, así como el riesgo de síntomas de mayor gravedad.

Respecto al tratamiento la dosis actual de Imatinib reportó una mediana de 400 mg con un rango de 200 a 300 mg, siendo el tratamiento inicial con ITQ en toda la muestra estudiada. La mediana de duración del tratamiento en años es de 5.200 con un rango de 0.5 a 16 años de tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa.

Los eventos de suspensión de tirosin quinasa se reportaron en 2 pacientes (9.5%), en uno de ellos a los dos meses por reporte de médula ósea aplásica y neutropenia febril.

Los efectos adversos sin requerir suspensión del inhibidor de tirosin quinasa, fueron epistaxis, insomnio, cefalea, cansancio, necrosis avascular de la cabeza de fémur en dos pacientes.

El uso de inhibidores de tirosin quinasa de segunda línea se reporto en cuatro pacientes (19%) con uso de Dasatinib en 4 pacientes (19%) y Nilotinib en 2 pacientes (9.5%). Reportando una mediana de 450 mg con un rango de 100 a 800 mg. Respecto a la clasificación de Sokal y Hasfort no existieron datos que indicaran que la escala pronostica evaluada como riesgo alto tuviera una relación con el uso de ITQ de segunda línea.

El tiempo de respuesta hematológica en meses reportó una mediana de un mes con un rango de 1 a 2 meses. El tiempo de respuesta molecular obtuvo una mediana de 30 meses con un rango de 4 a 48 meses. En la población pediátrica existe un mayor tiempo de obtener una respuesta molecular, con una mediana de 30 meses, por lo tanto confiriendo peor pronóstico en la población pediátrica con LMC.

Respecto al tiempo de evolución en meses del inicio de los síntomas del cuadro clínico, y el tiempo de la respuesta hematológica y molecular no existió correlación estadísticamente significativa. En cambio el valor de correlación de la respuesta molecular con la respuesta hematológica si fue estadísticamente significativa con un valor de correlación de 0.621. Clínicamente el tamaño de esplenomegalia y el tiempo de respuesta molecular, no tuvo un valor de correlación significativo, al igual que el número total de leucocitos al diagnóstico y la correlación con el tiempo de respuesta molecular.

Se evaluó la respuesta actual en 19 pacientes, con pérdida de la información en dos pacientes. Dos pacientes (9%) con respuesta hematológica; un total de 10 pacientes (48%) se encuentran con respuesta molecular mayor, 4 (19%) pacientes con respuesta molecular completa o profunda; 1 paciente con pérdida de la respuesta (5%), y dos pacientes sin respuesta (10%).

El total de nuestros pacientes se tiene evidencia de que existe la anomalía citogenética del cromosoma Philadelphia positivo, sin embargo no se realiza la valoración de respuesta citogenética en todos los pacientes, por lo cual no pudo ser valorado en nuestra muestra como valoración de respuesta al tratamiento.

El reporte de fase acelerada o crisis blástica se reportó en 4 pacientes (19%) y la presencia de recaída o progresión fue reportada en 7 pacientes (33.3%), solo en dos pacientes fue posible reconocer el tipo de crisis blástica, una mieloide y una bifenotípica. Así mismo se detectó solo en un paciente la existencia de mutaciones (T3151) paciente que actualmente según los expedientes ha cursado con ocho crisis blásticas y se encuentra actualmente en cuidados paliativos.

La frecuencia de los efectos adversos asociados al tratamiento fueron: trombocitopenia en 4 pacientes (19%), neutropenia en 2 pacientes (9.5%), anemia en 3 pacientes (14.3%). La fase acelerada durante el tratamiento fue reportada en 3 pacientes (14%). No se ha reportado hasta el momento muerte asociada al tratamiento en la muestra estudiada de pacientes pediátricos con LMC. Los efectos adversos más comunes fueron trombocitopenia y anemia. Los efectos adversos más comunes fueron trombocitopenia y anemia coincidiendo con la literatura y con la población pediátrica.

Realizar este estudio descriptivo, observacional retrospectivo demuestra la variabilidad de las características clínicas descritas en la población pediátrica con diagnóstico de LMC, una leucemia que constituye del 3 al 5% de todas las leucemias en la edad pediátrica, y que constituye todo un reto para el diagnóstico clínico, laboratorio y seguimiento del tratamiento, debido a la complejidad de su fisiopatología biológica y molecular.

Una de las conclusiones de este estudio descriptivo son puntualizar las diferencias del cuadro clínico ya que van desde e estado asintomático, y como se describió síntomas poco específicos y poco frecuentes en los pacientes pediátricos, como. Manifestaciones de infiltración a piel, síntomas hemorrágíparos, trombóticos y pulmonares. Las características laboratoriales al diagnostico similares a lo descrito en la bibliografía en la población adulta. Y como de mayor importancia el inicio del tratamiento correcto con el uso de ITQ, de primera y segunda línea, observando que ha pesar de que si de reportan efectos adversos, por lo generales es un tratamiento muy bien tolerado en la población pediátrica, manteniendo en estrecha relación los efectos adversos en los niños, ya que será un tratamiento de por vida. Y la gran importancia para un correcto tratamiento y

mejor pronóstico establecer el tipo de respuesta molecular y evaluación de la respuesta al tratamiento. El 67% de la población estudiada en nuestra unidad con diagnóstico de LMC en la infancia se encuentra en respuesta molecular óptima, siendo más del cincuenta por ciento de la población, concluyendo que nuestra unidad es capaz de continuar promoviendo el diagnóstico y tratamiento certero, ofreciendo un mejor pronóstico y sobrevida.

Se encuentran en desarrollo estudios en fase I y II acerca de el tratamiento intermitente o suspender tras obtener una respuesta molecular mayor por más de dos años, sin embargo en la población pediátrica aún no se han establecido la respuesta.

En nuestro centro CMNO HP contamos con los medios para poder establecer el diagnóstico, tratamiento y seguimiento para incrementar la sobrevida y mejor pronóstico de nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. L. Madero, A. Lassaletta, J. Sevilla. Hematología y Oncología Pediátricas. 3 edición. año 2015. Cap.41. Leucemia Mieloide crónica y otros síndromes mieloproliferativos. pp 493-503.
2. Citado en Febrero del 2018. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vacines/> internet. [Actualización: 31 de enero de 2018].
3. Chávez-González MA, et al. La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI. Rev Invest Clin 2009; 61 (3): 221-232.
4. Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al: 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.
5. Giona F, Putti MC, Micalizzi C, et al.: Long-term results of high-dose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: the Italian experience. Br J Haematol 170 (3): 398-407, 2015.
6. Millot F, Guilhot J, Baruchel A, et al.: Impact of early molecular response in children with chronic myeloid leukemia treated in the French Glivec phase 4 study. Blood 124 (15): 2408-10, 2014.
7. Champagne MA, Fu CH, Chang M, et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2011;57(1):56-62.
8. Nobuko Hijiya, MD, Frederic Millot, MD, Meinolf Suttrop. Chronic Myeloid Leukemia in Children. Clinical Findings, Management, and Unanswered Questions. Pediatr Clin N Am 62 (2015) 107–119.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Myeloid Leukemia. Version 2.2017. January 19, 2017.

10. Alvarado M, Cardiel M, García A, et al.: Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex.* 2016 ene;17 (1):34-62.
11. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD, et al.: The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 100 (7): 2292-302, 2002.
12. Roberts I, Alford K, Hall G, et al.: GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood* 122 (24): 3908-17, 2013.
13. Quintás Cardama A, Cortes J: Molecular biology of bcr-abl1- positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 113 (8): 1619-30, 2009.
14. Naveen P., Hagop K., Jianqin S., et al. Analysis of outcomes in adolescents and young adults with chronic myelogenous leukemia treated with upfront tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica.* 2012; 97(7).
15. A. Hochhaus, S. Saussele, G. ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Volume 28, Supplement 4. August 2017.
16. Druker BJ: Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood* 112 (13): 4808-17, 2008.
17. Josu de la Fuente, Andre B., Andrea B., Eveline de B., BFM Group Study Group Chronic Myeloid Leukaemia Committee. et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML) Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 33–47.
18. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1029–35.

19. Talpaz M, Hehlmann R, Quintas-Cardama A, et al. Re-emergence of interferon- alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2013;27(4):803–12.
20. Bocchia M, Defina M, Aprile L, et al. Complete molecular response in CML after p210 BCR-ABL1-derived peptide vaccination. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(10): 600–3.
21. Goldman J, Gordon M. Why do chronic myelogenous leukemia stem cells survive allogeneic stem cell transplantation or imatinib: does it really matter? *Leuk Lymphoma* 2006;47(1):1–7.
22. David G. Savage, Richard M. Szydlo y John M. Golman. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukemia seen at referral centre over a 16-year period. 1997 Blackwell Science Ltd, *British Journal of Haematology* 96:111-116.
23. Leonardo C., Matteo B., Luigina G., et al. Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: A systematic review and a meta-analysis. *European Journal of Cancer* 77 (2017) 48-56.
24. Menon-Andersen D, Mondick JT, Jayaraman B, et al.: Population pharmacokinetics of imatinib mesylate and its metabolite in children and young adults. *Cancer Chemother Pharmacol* 63 (2): 229-38, 2009.
25. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ: How I treat childhood CML. *Blood* 119 (8): 1821-30, 2012.
26. Norma Araceli, López Facundo, Isidoro Tejocote Romero, et al.: Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica del estado de México. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015;14(5):242-249.
27. Martin A.Champagne, Renaud Capdeville, Mark Krailo, et al.: Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome–positive leukemia: results from a Children’s Oncology Group phase 1 study. *Blood*, 1 November, 2004. Volumen 104, number 9.

ANEXO.No.1**OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

Variable Independiente	Definición operativa	Tipo de variable	Unidad de medición
Género	División del género humano en dos grupos, masculino o femenino.	Cualitativa nominal	-Masculino -Femenino
Edad	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento	Cualitativa nominal	-Años
Fecha del diagnostico	Fecha en que se establece el diagnostico de la enfermedad	Cualitativa nominal	-Día, mes y año.
Peso	Peso del individuo al momento del diagnóstico.	Cuantitativa continua	-Kilos
Talla	Talla del individuo al momento del diagnostico.	Cuantitativa continua	-Metros

Clasificación de SOKAL:	Clasificación de riesgo y pronóstico a fase acelerada o blástica en LMC.	Cualitativa nominal	-Bajo -Intermedio -Alto
Conteo de leucocitos y porcentaje del diferencial	Cuenta total de leucocitos en sangre periférica al momento del diagnóstico de LMC.	Cuantitativa discreta	-Número de células por $10^9/L$. -Porcentaje
Hallazgos en frotis de sangre periférica y médula ósea	Descripción morfológica al momento del diagnóstico de LMC en SP y MO.	Cualitativa nominal.	-Fase crónica -Fase acelerada -Fase blástica
Niveles de hemoglobina al diagnóstico de LGC	Niveles de hemoglobina en citometría hemática al momento del diagnóstico de LGC.	Cuantitativa continua	-g/dl

Niveles de plaquetas al diagnóstico de LMC.	Niveles de hemoglobina en citometría hemática al momento del diagnóstico de LMC.	Cuantitativa continua	-miles/ul
Signos y síntomas al diagnóstico de LGC	Hallazgos clínicos y síntomas expresados por el paciente y sus padres al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	-Fatiga -Perdida de peso -Malestar gastrointestinal -Saciedad temprana -Dolor en cuadrante superior izquierdo.
Esplenomegalia al diagnóstico de LMC	Hallazgo clínico de esplenomegalia al momento del diagnóstico de LMC, medida del reborde costal izquierdo en cm	Cuantitativa discreta	-Centímetros

Tratamiento establecido al momento del diagnóstico (dosis inicial y promedio)	Medida terapéutica utilizada al momento del diagnóstico y la suma de todas las dosis dividida por el número total de días de tratamiento dividiendo por el m2.	Cualitativa nominal	-mg/m2
Muerte relacionada con la enfermedad	Evento de muerte al diagnóstico o durante el transcurso del tratamiento.	Cualitativa nominal	-Si -No
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico	Meses o años transcurridos desde el diagnóstico de de LMC hasta la fecha evaluada.	Cuantitativa discreta	-Años y/o meses

Variable Dependiente	Definición operativa	Tipo de variable	Unidad de medición
Duración del tratamiento	Tiempo transcurrido entre el comienzo y la evaluación del tratamiento, medido en meses o años.	Cuantitativa continua	-Meses y/o años
Eventos de suspensión del tratamiento	numero de veces por las cuales se suspendió el tratamiento a causa de efectos adversos.	Cuantitativa discreta	-Número de veces en que se suspendió el tratamiento.
Días de estancia intrahospitalaria posterior al diagnostico	Días que permaneció el paciente hospitalizado, desde el momento del diagnóstico hasta su egreso.	Cuantitativa discreta	-Días
Respuesta terapéutica	Definida de acuerdo a los criterios establecidos por la ELN y OMS.	Cualitativa nominal	Clinica, hematológica, citogenética y molecular.

Respuesta hematológica	Definida como: plaquetas: $<450 \times 10^9/L$, leucocitos: $<10 \times 10^9/L$; sin presencia de granulocitos inmaduros, basofilos $<5\%$, bazo no palpable.	Cuantitativa continua	-número de células por $10^9/L$. -Porcentaje -Bazo palpable o no palpable.
Respuesta citogenética	Definida como la ausencia de metafase Ph+, con al menos 20 metafases analizadas en MO.	Cuantitativa discreta	-Porcentaje de metafases.
Respuesta molecular	RMM: Niveles de BCR/ABL $\leq 0.1\%$. Reducción de 3 log respecto al valor basal estandarizado (IS) RMC: Transcritos de BCR/ABL no cuantificables o indefectibles. mediante q-PCR.	Cuantitativa discreta	-Porcentaje de BCR/ABL.

Estado actual de la enfermedad del paciente	Signos y síntomas del paciente al momento de la evaluación.	Cualitativa nominal	-Asintomático -Sintomático
Respuesta terapéutica actual.	Tratamiento utilizado y dosis actual.	Cualitativa nominal	Respuesta terapéutica actual.
Recaída o progresión de la enfermedad	Cualquier signo o pérdida de respuesta (recaída hematológica o citogenética).	Cualitativa nominal	-Recaída -No recaída

Complicaciones	Efecto no deseable que se presenta durante el curso de una enfermedad, debida a la misma enfermedad, un procedimiento o tratamiento.	Cualitativa nominal	1= Ninguna 2=Reacción alérgica 3=Efectos gastrointestinales 4= Alteraciones en el desarrollo 5= Alteraciones en las pruebas de función hepática: 6= Alteraciones en las pruebas de función pancreática: 7= Alteraciones en las pruebas de función tiroidea: 8= Dermatológicos 9=Otros
Muerte relacionada con la enfermedad	Evento de muerte al diagnóstico o durante el transcurso del tratamiento.	Cualitativa nominal	-Si -No

Tiempo transcurrido desde el diagnostico	Meses o años transcurridos desde el diagnóstico de de LGC hasta la fecha evaluada.	Cuantitativa discreta	-Años y/o meses
Sobrevida	Probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo.	Cuantitativa discreta	-Años

Anexo No.2

Sokal y su grupo	
Edad (años)	0.116 (edad -43.4)
Tamaño del bazo (cm)	0.345 x (tamaño del bazo -7.51)
Cuenta de plaquetas ($\times 10^9/L$)	0.188 x [(plaquetas/700) ² - 0.563]
Blastos (%)	0.887 x (% blastos -2.10)
Basófilos (%)	NA
Eosinófilos (%)	NA
Riesgo relativo	Exponencial del total
Bajo	<0.8
Intermedio	0.8 a 1.2
Alto	>1.2

NA: no aplica.

Escala de riesgo y pronóstico, previo a inicio a tratamiento en LMC (*Rev Hematol Mex.*
2016 Jan;17(1):34-62).

Anexo No.3

Fase acelerada	Fase blástica
<ul style="list-style-type: none">• Blastos 10 a 19% en sangre periférica, médula ósea o ambas• Basófilos >20% en sangre periférica• Trombocitopenia persistente ($<100 \times 10^9/L$) no relacionada con el tratamiento o trombocitosis persistente ($>100 \times 10^9/L$) sin respuesta al tratamiento• Esplenomegalia progresiva e incremento de leucocitos sin respuesta al tratamiento• Evidencia citogenética de evolución clonal*	<ul style="list-style-type: none">• Blastos >20% en sangre periférica, médula ósea o ambas• Proliferación extramedular• Grandes focos o acumulaciones de blastos en biopsia de médula ósea

*Evolución clonal: +8, +19, +Ph (3;9;22) (17;9;22), doble cromosoma Filadelfia.¹⁵

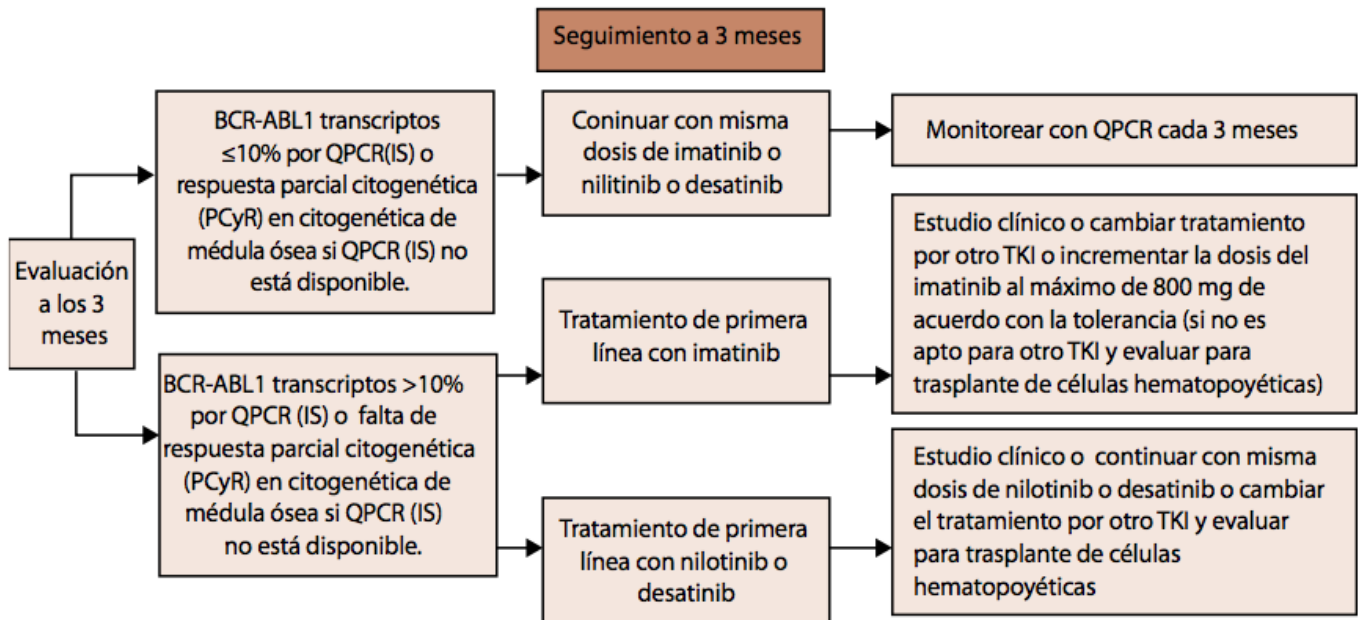
Definiciones de leucemia mieloide crónica en fase acelerada y blástica de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (*Rev Hematol Mex.* 2016 Jan;17(1):34-62).

Anexo No.4

Respuesta hematológica	Respuesta citogenética*	Respuesta molecular**
Completa: Plaquetas <450x10 ⁹ /L Leucocitos <10x10 ⁹ /L Sin presencia de granulocitos inmaduros Basófilos <5% Bazo no palpable	Completa (RCC): metafases Ph+ 0% Parcial (RCP): metafases Ph+ 1-35% Menor (RCm): metafases Ph+ 36-65% Mínima (RCmin): metafases Ph+66-95% Sin respuesta: metafases Ph+ >95% RC mayor (RCM) = RCP + RCC	Mayor (RMM)*** BCR-ABL menor o igual a 0.1% Completa (RMC): Transcritos de BCR-ABL no cuantificables o indetectables****

Criterios de respuesta al tratamiento con inhibidor de tirosin quinasa en LMC. (Rev *Hematol Mex.* 2016 Jan;17(1):34-62).

Anexo 5.



Seguimiento de tres meses de acuerdo a criterios de respuesta al tratamiento con inhibidor de tirosin quinasa en LMC. (*Rev Hematol Mex.* 2016 Jan;17(1):34-62).

Anexo.6

Hoja de recolección de datos

Título de tesis:

“EXPERIENCIA CLÍNICA, TERAPÉUTICA Y SOBREVIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DE CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE, IMSS”

1. Nombre del paciente: _____
2. Número de afiliación: _____
3. Edad al diagnóstico: _____ (en años)
4. Fecha del diagnóstico: _____
5. Género: -Femenino:___ -Masculino:___
6. Peso: _____
7. Talla: _____
8. Clasificación de SOKAL:
9. Conteo de número de leucocitos y porcentaje de cuenta diferencial: Neutrofilos: ___%
Eosinofilos: ___% Basofilos: ___% Metamielocitos: ___% Promielocitos: ___%
Mielocitos: ___% Blastos: ___%
10. Hallazgo en el frotis de sangre periférica y médula òsea: _____
11. Niveles de hemoglobina al diagnóstico de LGC: _____g/dl
12. Niveles de plaquetas al diagnóstico de LGC: _____miles/ul
13. Hallazgo clínico de esplenomegalia y tamaño del bazo: _____cm

14. Signos y síntomas del paciente al diagnóstico de LGC: -Fatiga:____
 -Pérdida de peso:____ -Malestar gastrointestinal:____ -Saciadad temprana:____ -
 Dolor en cuadrante superior izquierdo:____
15. Tratamiento establecido al momento del diagnóstico inicial: _____ Dosis
 inicial:____ Dosis promedio:_____ -Duración total del tratamiento:_____
16. Eventos de suspensión del tratamiento:_____
17. Días de estancia intrahospitalaria posterior al diagnóstico:_____
18. Tiempo transcurrido hasta obtener respuesta hematológica:_____
19. Tiempo transcurrido hasta obtener respuesta citogenética:_____
20. Tiempo transcurrido hasta obtener respuesta molecular:_____
21. Estado actual de la enfermedad del paciente: -Sintomático:____ -Asintomático:____
22. Respuesta terapéutica actual:
23. Recaída o progresión de la enfermedad:
 -Sí:____
 -No:____
24. Complicaciones durante el curso de la enfermedad:
 1=Ninguna
 2=Reacción alérgica
 3=Efectos gastrointestinales
 4=Alteraciones en el desarrollo
 5=Alteraciones en las pruebas de función hepática:
 6=Alteraciones en las pruebas de función pancreática:
 7=Alteraciones en las pruebas de función tiroidea:
 8=Dermatológicos
 9=Otros
25. Muerte relacionada con la enfermedad -Sí:____. -No:____
26. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la fecha: _____(años)

Anexo.7**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

MES	ACTIVIDADES A REALIZAR	
SEPTIEMBRE 2017	Presentación de protocolo de investigación	X
ENERO- FEBRERO 2018	Subir protocolo de investigación a plataforma	XX
FEBRERO- MARZO 2018	Captación de pacientes de Hematología	
FEBRERO 2018	Inicio de análisis de resultados	
FEBRERO 2018	Análisis de resultados	
FEBRERO- MAYO 2018	Preparación final de protocolo de investigación	
MAYO 2018	Defensa de tesis Entrega de documento de tesis impreso	



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **1302** con número de registro **17 CI 14 039 045** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA .
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

FECHA **Miércoles, 21 de marzo de 2018.**

DRA. JANET MARGARITA SOTO PADILLA
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

“Experiencia clínica, diagnostico, tratamiento y sobrevida en pacientes pediátricos con diagnostico de leucemia mieloide crónica atendidos en el hospital de pediatría de centro medico nacional de occidente, IMSS”

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-1302-024

ATENTAMENTE

DRA. MARTHA ORTIZ ARANDA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL