



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA**

---

---

**DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES ADOLESCENTES MAYORES Y  
ADULTOS JÓVENES (AYA), CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA  
LINFOBLÁSTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL  
AÑO 2010 A 2018**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**ESPECIALISTA EN**

**ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. MARÍA RAQUEL RECALDE BERMEO**

**TUTOR:**

**DRA. MARTA ZAPATA TARRÉS**



**CIUDAD DE MEXICO 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**"CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES ADOLESCENTES MAYORES Y ADULTOS JÓVENES (AYA), CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL AÑO 2010 A 2018"**



DR. JOSE NICOLÁS REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

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



DR. ROBERTO RIVERA LUNA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA.



DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRÉS  
TUTOR DE TESIS



DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRÉS  
ASESOR METODOLÓGICO

## ÍNDICE

1. Marco teórico	4
1.1. Definición de leucemia aguda linfoblástica	4
1.2. Epidemiología	4
1.3. Definición de la población AYA	5
1.4. Características clínicas de los pacientes AYA	5
1.5. Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en pacientes AYA	6
1.6. Toxicidad por tratamiento de quimioterapia en pacientes AYA	7
1.7. Desenlace clínico de los pacientes AYA	8
2. Planteamiento del problema	9
3. Pregunta de investigación	9
4. Justificación	9
5. Objetivos	10
5.1. Objetivo general	10
5.2. Objetivos específicos	10
6. Diseño del estudio	10
6.1. Tipo de estudio	10
7. Población de estudio	10
7.1. Población objetivo	10
7.2. Población elegible	10
8. Universo del estudio	10
9. Criterios de selección	11
9.1.1.1. Criterios de inclusión	11
9.1.1.2. Criterios de exclusión	11
10. Definición operacional de variables	11
11. Análisis estadístico	12
a) Códigos a utilizar	12
b) Técnica de análisis	12
12. Aspectos éticos	13
13. Recursos	13
a) Materiales	13
b) Recursos humanos	13
14. Financiamiento	13
15. Resultados	14
16. Discusión	24
17. Conclusiones	26
18. Recomendaciones y limitaciones	27
19. Bibliografía	28
20. Anexos	30

# **CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES ADOLESCENTES MAYORES Y ADULTOS JÓVENES (AYA), CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL AÑO 2010 A 2018**

## **1. MARCO TEÓRICO**

### **1.1 Definición de leucemia aguda linfoblástica**

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación<sup>1</sup>.

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. Estos precursores linfoides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna<sup>1</sup>.

### **1.2 Epidemiología**

La Sociedad Americana del Cáncer pronosticó que cerca de 2,700 niños serían diagnosticados con leucemia en los Estados Unidos durante el año 2003. De los 2,700 niños con leucemia, cerca de 2,200 (81.5%) con leucemia linfoblástica aguda, y del 18.5% restante lo serían con leucemia mieloide aguda<sup>1</sup>.

En los Estados Unidos, hay alrededor de 2.900 niños y adolescentes menores de 20 años diagnosticados anualmente. Durante los últimos 25 años, se ha presentado un aumento gradual de la incidencia de la enfermedad, situándose en los niños entre 2 y 3 años (>90 casos por 1 millón al año)<sup>2</sup>.

Respecto a las zonas geográficas, hay prueba de mayor incidencia de la enfermedad en la población del norte y occidente de Europa, norte de África y Oceanía. A escala mundial, se estima entre 20 a 35 casos por cada millón de habitantes al año. En México, la incidencia es mayor, ocurren 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año; a pesar de que el cáncer en edad pediátrica es de alrededor del 1% de los casos nuevos de cáncer en una población. Para el año 2000 se informaron 1.926 casos nuevos, con tasa de 2/100.000 habitantes<sup>2</sup>.

La incidencia de nuevos casos es de 1,6/100.000 individuos por año en los Estados Unidos de Norteamérica. En Argentina se registran 370 casos/año en menores de 15 años (30 casos/1.000.000)<sup>2</sup>. En España, la tasa de incidencia es de 4 casos/10000 casos en < 14 años. En Chile el informe preliminar del Registro Nacional Poblacional de Cáncer Infantil (RENCI) en relación al año 2007 reveló una incidencia de leucemias de 42.7/1.000.000<sup>3</sup>. Desde el inicio del Programa de Cáncer en el Niño efectuado en el año de 1988, en el sector público se presentó un promedio de 100-110 casos nuevos de leucemia linfoblástica.

Las leucemias agudas constituyen el 30% del total del cáncer en la infancia, y de ellas la LAL es la neoplasia más frecuente, con un 80% del total. El pico de incidencia máximo ocurre de dos a cinco años de edad<sup>1</sup>; con un predominio ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal.

Este tipo de cáncer es más común en la infancia temprana, se caracteriza por tener una distribución bimodal, con un primer pico en pacientes menores de 20 años (60%) y el segundo a partir de los 45 años de edad (20%). En la edad pediátrica su mayor incidencia se sitúa entre las edades de 2 a 3 años (> 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón entre niños de 8 a 10 años de edad<sup>1</sup>.

De todos los cánceres en esta edad, la LAL tiene una incidencia de 2,7 casos por 100.000 habitantes, y es un poco más frecuente a los 15 años que a la edad de 39 años.

### **1.3 Definición de la población AYA**

La definición de la población AYA es muy controversial en vista de que el rango de edad que comprenden a estos pacientes, según lo descrito en la literatura, varía de acuerdo a los diferentes estudios; no obstante, la definición del paciente AYA puede incluir pacientes hasta los 30 años de edad y en estudios más recientes, se habla de hasta 40 años de edad.

### **1.4 Características clínicas de los pacientes AYA**

Existen diferencias notables entre la leucemia aguda linfoblástica que se presenta en la población AYA versus en el grupo de edad pediátrica, con respecto a las características citogenéticas, biológicas y moleculares de la enfermedad. Los pacientes AYA parecen tener muy pocas características o factores pronósticos favorables que les confiera un alto porcentaje de curación y de supervivencia global y libre de eventos.

Dentro de los factores biológicos y clínicos pronósticos, el impacto de la edad y el recuento de leucocitos pueden explicarse por su asociación con anomalías genéticas específicas. Por ejemplo, el gen de fusión ETV6-RUNX1 no se encuentran en la LAL en adultos, sin embargo, la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph+) ocurre en 25% a 30% de estos pacientes. Los pacientes adultos con LAL Ph + se asocian con un alto recuento inicial de leucocitos y un pronóstico sombrío en cuanto al tratamiento con regímenes quimioterapéuticos estándar<sup>4</sup>.

Cerca de un 6% de los adultos con LAL tienen reordenamientos del gen MLL y debido a su mal pronóstico, este factor es un indicativo de trasplante alogénico de células madre en cuanto se alcanza la remisión completa de la enfermedad.

Además, hace poco se ha identificado otras alteraciones genéticas asociadas con un pronóstico adverso, estas incluyen, mutaciones *JAK*, reordenamientos *CRLF2*, *IKZF1*, deleciones y mutaciones, amplificación del cromosoma 21 (*iAMP21*)<sup>11</sup>.

La literatura ha reportado una mayor frecuencia de casos de LAL pre B, pero en este grupo de edad específicamente, el porcentaje de LAL de linaje T es mayor en comparación con el grupo pediátrico y de éste, el fenotipo T de precursores tempranos representa el 17% de los casos y de éstos, los estudios de expresión génica indican que

pueden existir cuatro subgrupos caracterizados por reordenamientos que involucran TAL/LMO, TLX3 / HOX11L2, TLX1 / HOX11 y HOXA<sup>11</sup>.

En el momento del diagnóstico, el 25 % de los pacientes presentan un conteo de > 50.000 leucocitos, hipodiploidía y el 10% de los casos presentan infiltración del sistema nervioso central (SNC), considerado más alto que en los pacientes de edad pediátrica<sup>4</sup> donde la prevalencia es del 3%.

Para evaluar la respuesta al tratamiento al final de la fase de inducción a la remisión, se obtiene la enfermedad residual mínima (ERM) que deberá de ser <0,01%; no obstante, se conoce que estos pacientes presentan un retraso en alcanzar una ERM negativa<sup>4</sup>.

### **1.5 Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en pacientes AYA**

Este grupo muy importante de pacientes presentan características de la enfermedad diferentes a las encontradas en la edad pediátricas, por lo que se ha convertido en un verdadero desafío sobre todo al momento de decidir su tratamiento. Hoy en día, el uso de protocolos pediátricos está respaldado por muchos estudios comparativos de grupos cooperativos pediátricos y de adultos, pero la razón de los mejores resultados obtenidos con estos protocolos pediátricos observados en los estudios retrospectivos no son del todo claras.

Las estrategias de tratamiento se basan en el aporte que han generado los grandes grupos colaborativo como el COG, que ha informado mejoras significativas en el resultado de los adolescentes (13 a 20 años) con LAL, que fueron tratados con un tratamiento más intensivo después de la remisión, mejorando la SSE. El Grupo B de Cáncer y Leucemia (CALGB), dirigidos para adultos, también informaron resultados más favorables para los adultos más jóvenes en los últimos 10 años cuando se utilizaron estrategias de post-remisión intensificadas.

Se especula que unos de los factores por los cuales el empleo de protocolos pediátricos en esta población estudio tienen resultados favorables, es porque el intervalo entre los ciclos de quimioterapia suele ser mayor en los protocolos de LLA del adulto y eso haga que la adherencia al tratamiento también sea mayor en los protocolos pediátricos.

El trasplante alogénico de células madre, en la primera remisión completa sigue siendo un enfoque curativo estándar para estos adultos. Se ha reportado que los pacientes AYA, con t (4;11) que recibieron trasplante alogénico de células madre, presentaron una mejora en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 66% (13%) en comparación con el 11% para los que recibieron un trasplante de médula ósea y únicamente el 20% para aquellos que reciben quimioterapia.

El reciente descubrimiento de un pronóstico adverso de la expresión de CD20 en adultos, puede tener implicaciones terapéuticas con la disponibilidad de anticuerpos monoclonales dirigidos que se pueden agregar a las terapias de primera línea.

Retrospectivamente, los estudios europeos CALGB y CCG demostraron diferencias significativas en cuanto al régimen de tratamiento, los cuales incluyeron dosis acumulativas mayores de glucocorticoides, vincristina y l-asparaginasa, así como también

profilaxis del SNC más intensa presentando diferencias claras en los diseños de los protocolos de tratamiento y la intensidad de la dosis.

Estudios del grupo BFM se centraron en la intensificación de la dosis de los agentes mielosupresores, a diferencia de los regímenes pediátricos, en donde se emplearon dosis acumulativas más altas de los medicamentos principales (glucocorticoides, vincristina y l-asparaginasa).

La profilaxis del SNC en los regímenes pediátricos siempre comienza durante la terapia de inducción y continúa durante la terapia de mantenimiento logrando una dosis acumulada más alta.

Los estudios actuales se han enfocados en el metabolismo de los medicamentos más sobresalientes del tratamiento de la LAL, demostrando que, durante la adolescencia tardía, este factor es muy importante debido a que se ha podido observar aumentos en las toxicidades farmacológicas, así como también una menor exposición a medicamentos críticos como la l-asparaginasa y la dexametasona.

Los protocolos pediátricos de LAL de diferentes grupos colaborativos, han recomendado ajustar la dosis de metotrexato y 6 mercaptopurina durante la terapia de mantenimiento para alcanzar el nivel objetivo de leucocitos, no así con lo observado en los ensayos de grupos cooperativos de adultos.

Los ensayos llevados a cabo por grupos investigativos COG y BFM, reportaron un análisis de pacientes de 15 a 21 años, tasas de supervivencia libre de eventos (SSE) y supervivencia general (SG) a 5 años de 71.5% y 77.5% respectivamente, con el empleo de regímenes de quimioterapia pediátrica<sup>9</sup>.

Por otro lado, el hospital de Investigación para Niños St. Jude's informó acerca de tasas más altas, SSG de 86.4% y SG de 87.9%, a 5 años, para pacientes de 15 a 18 años (4). El grupo español del Programa Español de Tratamiento en Hematología (PETHEMA) publicó tasas de SSE y SG de 6 años del 63% para adultos jóvenes de 19 a 30 años<sup>10</sup>.

Estos datos, comparados con los obtenidos con esquemas de adultos, se vuelven esperanzadores y generan gran expectativa por el uso de regímenes de quimioterapia pediátrica en los pacientes AYA.

## **1.6 Toxicidad por tratamiento de quimioterapia en pacientes AYA**

Los pacientes no están exentos de presentar diferentes toxicidades a lo largo del tratamiento de quimioterapia y posterior a mismo. Tras el empleo de altas dosis de corticosteroides los pacientes con AYA experimentan aumento de peso, hiperglucemia y esteatosis hepática.

Existe un alto riesgo de disfunción hepática secundaria al empleo de ciertos medicamentos incluido en los regímenes de quimioterapia como vincristina, lo que condiciona a que se reduzcan las dosis de administración o se omita el esquema de tratamiento.



Otro problema asociado a la terapéutica es la aparición de la necrosis avascular generalmente de la cabeza del fémur; se asocia con la exposición a los corticoides. Una complicación catastrófica que condiciona la actividad física de los pacientes. En CCG 1882, se reportó esta entidad en el 14,2% de los participantes de 10 a 20 años, en comparación con el 1% de los niños de 1 a 9 años<sup>12</sup>. Se observaron hallazgos similares en el estudio St. Jude Total Therapy XV, donde los pacientes presentaron necrosis avascular grado 3 o 4 mayor en el grupo de 15 a 18 años en comparación con el grupo de 1 a 14 años<sup>13</sup>.

Las toxicidades post administración de l-asparaginasa, ocurren aproximadamente en la misma incidencia que la observada en pacientes pediátricos, no obstante, las reacciones alérgicas asociadas, no se informan en la misma medida que en algunos ensayos pediátricos debido a al desarrollo de anticuerpos silenciosos que inactivan la acción de l-asparaginasa que ocurre frecuente sin datos precisos de la incidencia<sup>14</sup>. En relación a la incidencia de pancreatitis en la LLA infantil varía de 5 a 18%, los pacientes con AYA tienen un riesgo significativamente mayor<sup>14</sup>.

Por otro lado, el tromboembolismo secundario, según el grupo investigativo de St. Jude Total Therapy XV observó que el grado 2 y 3 es significativamente más común en el grupo de 15 a 18 años en comparación con el grupo de 1 a 14 años<sup>13</sup>.

Los regímenes de quimioterapia son mielosupresores y la incidencia de fiebre y neutropenia es muy alta, la misma que condiciona a que estos pacientes reciban transfusiones frecuentemente además de provocar un número mayor de ingreso hospitalarios.

La obesidad y diabetes esteroidea, es otra secuela importante en este grupo de edad. En general, se observa un aumento de la glucosa en sangre dentro de una semana de la primera dosis de asparaginasa en el contexto de los esteroides diarios<sup>15</sup>. El estudio de St. Jude Total Therapy XV demostró una mayor incidencia de hiperglucemia de grado 3 o 4 en adolescentes que en niños de 14 años y menores<sup>13</sup>. La obesidad demostró ser uno de los principales determinantes de la recaída; sin embargo, la obesidad no tuvo ningún efecto sobre la incidencia de muertes<sup>16</sup>.

La fertilidad es una de las principales preocupaciones en este grupo de pacientes con LLA y por lo tanto se debe abordar y ofrecer la preservación de la fertilidad si es médicamente posible. Para las mujeres, el daño ovárico y la menopausia temprana después de la quimioterapia siguen siendo una preocupación muy frecuente.

### **1.7 Desenlace clínico de los pacientes AYA**

La información referente la supervivencia de los pacientes pediátricos con LAL en los países en vías de desarrollo ha sido escasa, la mayoría reporta un solo periodo y a partir de los años noventa. El único informe documentado en los años ochenta fue el de Kadan-Lottick y colaboradores, en una población hispana en los Estados Unidos, quienes mostraron una supervivencia global inicial del 52 a 57%. A partir de 1991, este grupo informó una supervivencia del 70%<sup>5</sup>.

Dos décadas después, la supervivencia reportada por grupos multicéntricos como el Children's Cancer Group (COG) y el Berlin-Frankfurt-Munster (BFM), incrementó hasta

alrededor de 80%. Esto se atribuyó al uso de esquemas más intensivos de quimioterapia, a la aparición de nuevos medicamentos y al mejor tratamiento de soporte, como la prevención y tratamiento eficaz de las infecciones, así como el apoyo transfusional<sup>6</sup>.

En los pacientes AYA, en quienes la disminución de la supervivencia comienza a partir de los 15 años de edad. Históricamente, la mejora en la supervivencia para adolescentes mayores y adultos con LAL (15-59 años de edad) desde 1980 hasta 2004, ocurrieron en los grupos de 15 a 19 años de edad, para quienes la supervivencia a 5 años pasó de ser del 41.0% al 62.1%.

Aproximadamente el 40% de los pacientes con LLA con AYA desarrollarán recurrencia de la enfermedad que aún no ha sido posible disminuir y se ha convertido en una necesidad médica insatisfecha.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existen diferencias importantes entre la LAL que se presenta en la población AYA, en comparación con los de edad pediátrica, la misma que, les confiere un peor pronóstico en virtud de que carecen de factores de pronóstico favorable. EL Oncólogo, se enfrenta a un gran reto al diagnosticar y tratar al paciente AYA, ya que debe tener en cuenta las características biológicas de la LAL, propias en este grupo de pacientes.

## **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la caracterización clínica, biológica y el desenlace de los pacientes de grupo AYA con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, tratados con regímenes de quimioterapia pediátrica en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría?

## **4. JUSTIFICACIÓN**

No existe una revisión actualizada acerca de las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, denominados adolescentes jóvenes y adultos mayores, que reciben tratamiento de quimioterapia basada en protocolos pediátricos en nuestra institución.

Conocer las características clínicas de estos pacientes podrá servir como base para generar estrategias de optimización de costos de tratamiento, factores pronósticos y supervivencia.

Este estudio permitirá un registro acerca de la prevalencia de la enfermedad en esta población y sus características. Iniciando los esfuerzos para establecer un abordaje y tratamiento estandarizado en el grupo de pacientes objetivo; además del impacto que pueda tener en comparación a los grupos Internacionales.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo general**

Definir las características clínicas de los pacientes adolescentes mayores y adultos jóvenes con diagnóstico de LAL, que reciben tratamiento de quimioterapia, en el Instituto Nacional de Pediatría durante los años 2010 a 2018.

### **5.2. Objetivos específicos**

- Identificar las características biológicas de la LAL en los pacientes del grupo AYA.
- Describir la frecuencia de la supervivencia de los pacientes AYA con LAL, tratados con protocolos de quimioterapia pediátrica.
- Reportar las complicaciones más frecuentes en este grupo de pacientes, que se encuentran en tratamiento.

## **6. DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **1.1. Tipo de estudio**

Estudio transversal, retrospectivo, retrolectivo, descriptivo y observacional

## **7. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

### **7.1 Población objetivo**

Pacientes con expediente y diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica siendo mayores de 15 años de edad

### **7.2 Población elegible**

Pacientes mayores de 15 años de edad al momento del diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica y que cuenta con expediente clínico en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

## **8. UNIVERSO DEL ESTUDIO**

El universo lo constituirán todos los/as adolescentes mayores de 15 años en el momento del diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica y que se encuentran en tratamiento con quimioterapia al Instituto Nacional de Pediatría durante los años 2010 a 2018.

## 9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

### 9.1.1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 15 años de edad, de cualquier sexo al diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica

### 9.1.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 15 años de edad al diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica.
- Paciente que ya recibieron tratamiento en otra institución.
- Paciente con sea diagnosticado de leucemia aguda linfoblástica como segunda neoplasia.
- Paciente con comorbilidades como anomalías genéticas, cardiopatías congénitas, alteraciones neurológicas.

## 10. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable	Categoría
<b>Edad al diagnóstico</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento de la captura	Cuantitativa continua	En meses
<b>Género</b>	Género biológico del paciente	Cualitativa dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
<b>Fecha del diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica</b>	Fecha en la que se hace el diagnóstico mediante la observación de más del 25% de blastos en el aspirado de médula ósea	Cuantitativa discreta	dd/mm/aaaa
<b>Fecha de última consulta</b>	Fecha en la que el paciente ha sido atendido en la consulta externa por última vez	Cuantitativa discreta	dd/mm/aaaa
<b>Síntomas y/o signos clínicos al diagnóstico</b>	Manifestaciones objetivas, clínicamente demostrables, observadas mediante una exploración médica minuciosa.	Cualitativa nominal	1. Hepatoesplenomegalia 2. Esplenomegalia 3. Fiebre 4. Linfadenopatías 5. Petequias/equimosis 6. Dolor óseo
<b>Síndrome de lisis tumoral</b>	Desequilibrio del metabolismo caracterizado por la rápida liberación de potasio, fósforo y ácido nucleico intracelulares, tras la destrucción de las células leucémicas.	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
<b>Inmunofenotipo</b>	Presencia de marcadores específicos en la superficie celular que define el linaje celular comprometido.	Cualitativa dicotómica	1. T 2. B
<b>Translocación</b>	Intercambio de material genético entre cromosomas no homólogos.	Cualitativa nominal	1. t (12;21) 2. t (1;19) 3. t (17;19) 4. t (4;11) 5. t (11;19) 6. t (9;22) 7. t (11;14)

			8. t (1;14)
<b>Índice de DNA</b>	Promedio entre el contenido de DNA leucémico a estudiar y el contenido de DNA en células normales en fase G0/G1.	Cualitativa dicotómica	1. Hipodiploidía: <1 2. Hiperdiploidía: >1
<b>Ventana esteroidea</b>	Prueba estandarizada para evaluar la respuesta a prednisona como factor pronóstico, evaluada mediante sangre periférica en el día 8 de tratamiento.	Cualitativa dicotómica	1. Buena: presencia < 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8 2. Mala: presencia de ≥ 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8 en sangre periférica
<b>Desenlace clínico (estado actual a la última consulta)</b>	Estado vital al momento de la fecha de última consulta medido a los 2, 4 y 6 meses y posteriormente cada 6 meses hasta Para fines del estudio, la última medición del desenlace será la fecha de inicio de la vigilancia	Cualitativa nominal	0. Vivo sin enfermedad 1. Vivo con enfermedad 2. Recaída 3. Muerte por enfermedad 4. Muerte por causas no relacionadas 5. Abandono del tratamiento
<b>Tratamiento recibido</b>	Esquema de quimioterapia, cirugía o radioterapia recibido con finalidad curativa.	Cualitativa nominal	1. Quimioterapia 2. Radioterapia 3. Cirugía 4. Trasplante 5. Ninguno
<b>Causa de muerte</b>	Diagnóstico de la muerte.	Cualitativa nominal	1. Sepsis 2. Progresión de la enfermedad 3. Recaída

## 11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### a) Códigos a utilizar

- Para el ingreso de la información en la base de datos creada para el efecto se hará en la hoja electrónica de Excel 2000, posteriormente en el programa SPSS versión 20.0 se llevará a cabo el análisis.
- Se utilizará estadística descriptiva para caracterizar a la población usando medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas y distribuciones de frecuencias relativas y absolutas para las variables categóricas.

### b) Técnica de análisis

La base de datos y el análisis se realizará mediante el Paquete Estadístico SPSS versión 20.0.

## **12. ASPECTOS ÉTICOS**

La realización de la investigación propuesta, así como los resultados que obtendrán, se regularán bajo la Ley General de Salud publicado en el Diario Oficial del 6 de enero de 1987, y todos los procedimientos se registrarán por la Declaración de Helsinki y de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas de la ICH.

De forma particular, el presente proyecto de tesis no tiene implicaciones éticas al tratarse de un estudio retrospectivo basado en la recopilación de la información que reposa en los expedientes clínicos escritos, por lo que el paciente no presenta riesgo adicional o diferente al ya establecido por su enfermedad de base.

No se requiere solicitar un consentimiento informado a los pacientes, y además se mantendrán en el anonimato a los participantes del estudio.

## **13. RECURSOS**

### **a) MATERIALES**

- Expedientes electrónicos de los pacientes que acuden al Instituto Nacional de Pediatría.
- Hoja de recolección de datos.

### **b) RECURSOS HUMANOS**

- Residente de Oncología, investigará de forma minuciosa acerca de la literatura relacionada, realizará el protocolo de investigación y llevará a cabo la recolección de la información que reposa en los expedientes clínicos electrónicos de los pacientes objetivos del estudio. Además, procesará los datos obtenidos bajo el asesoramiento del tutor metodológico.
- Tutora de la investigación, supervisión del desarrollo del proyecto propuesto.
- Tutor metodológico, asesoramiento en el diseño del protocolo de investigación, análisis de los datos que se obtendrán e interpretación de los resultados.

## **14. FINANCIAMIENTO**

El presente proyecto de investigación no requiere financiamiento económico, dado que es un estudio retrospectivo y descriptivo y no genera gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

## 15. RESULTADOS

### Estadísticos descriptivos.

De 186 pacientes con diagnóstico de LLA durante los años 2010 a 2018, de los cuales, el 9,6% (18) los pacientes eran adolescentes y adultos jóvenes. Los que reunieron los criterios de selección fueron 8,6% (16).

La muestra estudiada corresponde a 16 pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría, fueron diagnosticados y recibieron tratamiento de quimioterapia por diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica aguda, durante los años 2010 a 2018.

Se observó que el 75% (12) de los pacientes estudiados fueron de sexo masculino y solo el 25% (4) fueron del sexo femenino.

**Tabla 1.** Frecuencias absolutas y porcentajes de la muestra de pacientes AYA con LLA, según el género, que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría del 2010 -2018.

		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	4	25,0
	Masculino	12	75,0
	Total	16	100,0

Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

En esta cohorte, el 43,8% (7) de los enfermos tenían 16 años de edad al momento del diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, seguida en frecuencia de adolescentes de 15 años 37,5% (18). (Tabla 2)

Se obtuvo una media de edad de 15,88 años, mediana 16 años y moda de 16 años con el mínimo de 15 y máximo 18 años.

**Tabla 2.** Frecuencias absolutas y porcentajes de la muestra de pacientes AYA con LLA, según la edad, que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría del 2010 -2018.

		Frecuencia	Porcentaje
Edad	15	6	37,5
	16	7	43,8
	17	2	12,5
	18	1	6,3
	Total	16	100,0

Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

Los síntomas y signos al diagnóstico de la enfermedad, como la hepato-esplenomegalia tuvo una frecuencia de aparición de 56,3%; seguido de la fiebre 50% (Tabla 3).

**Tabla 3.** Porcentajes de la muestra de pacientes AYA con LLA, de acuerdo a la aparición de los síntomas y signos al diagnóstico.

		Porcentaje
<b>Síntomas/Signos</b>	Hepatoesplenomegalia	56,3
	Fiebre	50,0
	Linfadenopatías	43,8
	Petequias/equimosis	37,5
	Dolor óseo	37,5

Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

De acuerdo a las manifestaciones de laboratorio, el dato de la biometría hemática más frecuente al diagnóstico, fue el conteo de leucocitos mayor 50.000 en el 43,8% (7), seguido de 37,5% (6) de los casos con conteo menor de 10.000 leucocitos (Tabla 4).

**Tabla 4.** Frecuencias absolutas y porcentajes, de los pacientes AYA con LLA, según conteo de leucocitos al diagnóstico.

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Leucocitos</b>	menor 10.000	6	37,5
	10.000 - 49.000	3	18,8
	mayor 50.000	7	43,8
	Total	16	100,0

Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

El valor de la hemoglobina más frecuentemente identificado al diagnóstico, se encontraba en el rango de 7 a 11mg/dl en el 50% (8) de los casos estudiados (Tabla 5).

**Tabla 5.** Frecuencias absolutas y porcentajes, de los pacientes AYA con LLA, según el nivel de hemoglobina al diagnóstico.

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Hemoglobina</b>	menor 7	4	25,0
	7 - 11	8	50,0
	mayor 11	4	25,0
	Total	16	100,0

Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde



El valor de plaquetas al diagnóstico, más frecuente se encontraba en el rango de 20.000 a 100.000, en el 50% (25) de los pacientes AYA diagnosticados de LLA (Tabla 6).

**Tabla 6.** Frecuencias absolutas y porcentajes, de los pacientes AYA con LLA, según el nivel de plaquetas al diagnóstico.

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Plaquetas</b>	menor 20.000	2	12,5
	20.000 - 100.000	8	50,0
	mayor 100.000	6	37,5
	Total	16	100,0

Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

De acuerdo al linaje de la LLA, sea B o T; se obtuvo que el 100% (16) de los pacientes fueron diagnosticados de LLA de inmunofenotipo B, de los cuales el 62,5% (10) fueron LLA pre-B (Tabla 7).

**Tabla 7.** Frecuencias absolutas y porcentajes, de los pacientes AYA con LLA, según el inmunofenotipo diagnosticado

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Inmunofenotipo</b>	pre-B	10	62,5
	pro-B	6	37,5
	Total	16	100,0

Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

De los 16 pacientes AYA con diagnóstico de LLA, el 62,5% (10) presentaron síndrome de lisis tumoral durante su hospitalización (Tabla 8).

**Tabla 8.** Frecuencias absolutas y porcentajes, de los pacientes AYA con LLA, que presentaron síndrome de lisis tumoral.

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Síndrome de lisis tumoral</b>	si	10	62,5
	no	6	37,5
	Total	16	100,0

Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

Se reportó 81,3% (13) pacientes AYA que presentaron índice de DNA menor a 1 (hipodiploide) y solo el 18,8% (3) casos fueron hiperdiploide (Tabla 9).

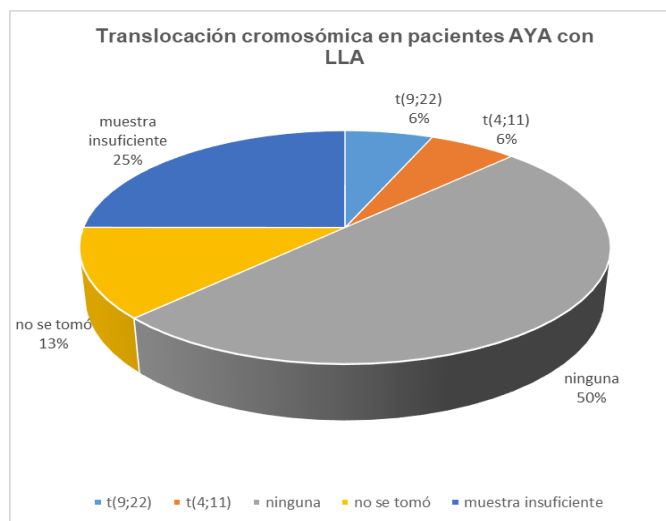
**Tabla 9.** Frecuencias absolutas y porcentajes, de los pacientes AYA, de acuerdo al índice de DNA presente al diagnóstico de LLA.

		Frecuencia	Porcentaje
Índice de DNA	hipodiploide	13	81,3
	hiperdiploide	3	18,8
	Total	16	100,0

Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

En el análisis de frecuencia y porcentaje de translocaciones cromosómicas en pacientes AYA con LLA, no se aisló ninguna en el 50% (8) casos. Se reportó 1 paciente con t(9;22) y otro con t(4;11) que representa el 6% de los casos respectivamente (Gráfico 1).

**Gráfico 1.** Porcentajes de las translocaciones cromosómicas aisladas en LLA de los pacientes del grupo AYA.



Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

Al evaluar la respuesta a la ventana esteroidea, de los 16 pacientes estudiados, el 62,5% (10) presentó una buena respuesta (Tabla 10).

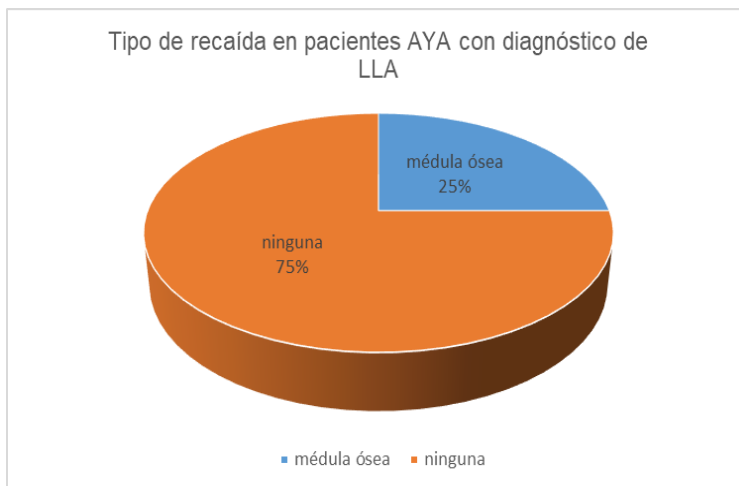
**Tabla 10.** Frecuencias absolutas y porcentajes, de la respuesta a la ventana esteroidea administrada en los pacientes AYA, con diagnóstico de LLA.

		Frecuencia	Porcentaje
Ventana esteroidea	buena	10	62,5
	mala	6	37,5
	Total	16	100,0

Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

Únicamente se encontró que el 25% (4) de los pacientes del grupo AYA con diagnóstico de LLA presentaron recaída de la enfermedad; la misma que fue aislada a médula ósea (Gráfico 2).

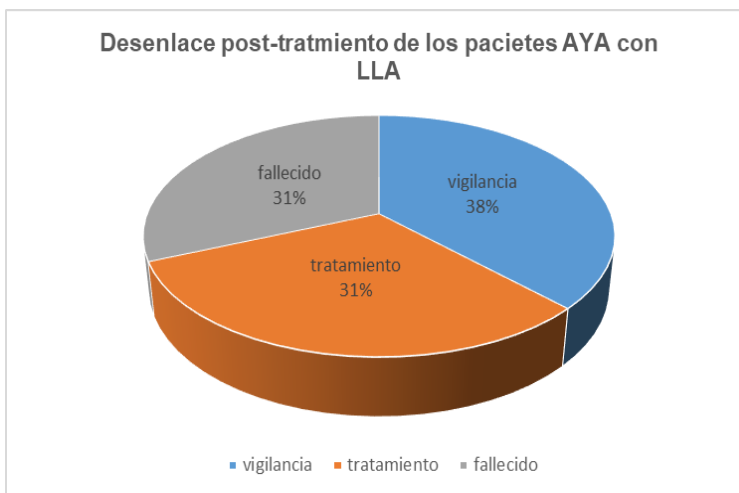
**Gráfico 2.** Recaída de la enfermedad en pacientes del grupo AYA



Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

En cuanto al desenlace final de los pacientes estudiados, el 31,3 (5) fallecieron, y el 37,5% (6) se encuentran en vigilancia actualmente (Gráfico 3).

**Gráfico 3.** Frecuencia del desenlace de los pacientes AYA con diagnóstico de LLA tratados con protocolos pediátricos



Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

La causa por la que falleció el 31,6 % (5) de este grupo de pacientes, se debió a dos condiciones clínicas como fueron sepsis en 25,3% (4) y por la misma enfermedad 6,3% (1) (Tabla 11).

**Tabla 11.** Frecuencias absolutas y porcentajes, de la causa de muerte en los pacientes AYA, con diagnóstico de LLA.

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Causa de muerte</b>	Sepsis	4	25,0
	Enfermedad	1	6,3
	No corresponde	11	68,8
	Total	16	100,0

Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

Durante el tratamiento de quimioterapia, los efectos adversos frecuentemente documentados fueron disfunción hepática en el 25% (4) pacientes, seguido de neuropatía periférica por vincristina y reacción alérgica a L-asparaginasa 18,8% (3) respectivamente (Tabla 12).

**Tabla 12.** Porcentajes de la muestra de pacientes AYA con LLA, de acuerdo a la aparición de los efectos secundarios por quimioterapia.

		Porcentaje
<b>Efectos secundarios</b>	Disfunción hepática	25,0
	Neuropatía periférica	18,8
	Reacción alérgica a L-asparaginasa	18,8
	Diabetes esteroidea	12,5
	Accidente cerebro vascular	12,5
	Pancreatitis	6,3

Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

### Asociación entre variables

En relación a los síntomas y signos presentes en el momento del diagnóstico, se identificó que la hepato-esplenomegalia en los pacientes AYA, en relación con la mortalidad, presentó una diferencia estadísticamente significativa ( $p 0.049$ ) (Tabla 13).

Con las demás variables analizadas como parte de la caracterización de este grupo de pacientes, no se demostró ninguna otra asociación a la variable muerte.

**Tabla 13.** Factores de probabilidad de vida de los pacientes AYA con diagnóstico de LLA

<b>Análisis multivariable de probabilidad de vida</b>			
	<b>Vivo</b>	<b>Muerto</b>	<b>p &lt;0,05</b>
<b>Sexo</b>			.755
Femenino	3	1	
Masculino	8	4	
<b>Edad</b>			.122
15 años	4	2	
16 años	6	1	
17 años	0	2	
18 años	1	0	
<b>Inmunofenotipo B</b>			.889
Pre- B	7	3	
Pro – B	4	2	
<b>Índice de DNA</b>			.195
Hipodiploidía	8	5	
Hiperdiploidía	3	0	
<b>Síntomas y signos al diagnóstico</b>			
Hepato-esplenomegalia	3	4	0.049
Fiebre	5	3	.590
Linfadenopatías	4	3	.377
Petequias / Equimosis	4	2	.889
Dolor óseo	4	2	.889
<b>Leucocitos al diagnóstico</b>			.595
<10.000	5	1	
10.000-49.000	2	1	
>50.000	4	3	
<b>Protocolo de tratamiento</b>			.512
San Judas XIIIB	6	4	
BFM 90	3	1	

San Judas XV	2	0	
<b>Respuesta a la ventana esteroidea</b>			.889
Buena	7	3	
Mala	4	2	

Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

Al establecer una relación entre las variables estudiadas y la recaída de la enfermedad, se encontró que la presencia de dolor óseo al diagnóstico, tenía una relación estadísticamente significativa ( $p < 0.057$ ) (Tabla 14).

**Tabla 14.** Factores de probabilidad de recaída de la enfermedad, en los pacientes AYA con diagnóstico de LLA

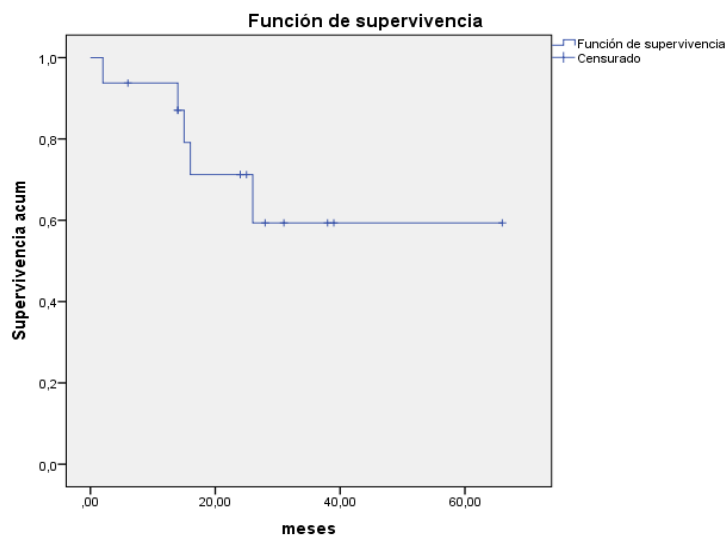
<b>Análisis multivariable de probabilidad de recaída</b>			
	<b>Recaída</b>	<b>Sin Recaída</b>	<b>p &lt; 0,05</b>
<b>Sexo</b>			.182
Hombre	4	8	
Mujer	0	4	
<b>Edad</b>			.736
15 años	1	5	
16 años	2	5	
17 años	1	1	
18 años	0	1	
<b>Inmunofenotipo</b>			.551
Pre- B	2	8	
Pro – B	2	4	
<b>Índice de DNA</b>			.267
Hipodiploidía	4	9	
Hiperdiploidía	0	3	
<b>Síntomas y signos al diagnóstico</b>			
Hepato-esplenomegalia	2	5	.771
Fiebre	1	7	.185
Linfadenopatías	2	4	.634

Petequias / Equimosis	2	3	.409
Dolor óseo	0	6	0.057
<b>Leucocitos al diagnóstico</b>			.92
<10.000	0	6	
10.000-49.000	2	1	
>50.000	2	4	
<b>Protocolo de tratamiento</b>			.344
San Judas XIII B	3	6	
BFM 90	0	4	
San Judas XV	1	1	
<b>Respuesta a la ventana esteroidea</b>			.634
Buena	2	7	
Mala	2	4	

Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

Al analizar la supervivencia global por medio del método de Kaplan Meier, se estimó del 60% a 66 meses. La media de supervivencia fue de 45,7 meses para los fallecidos, con IC 31,6 – 59,9. Del total de 16 pacientes, 5 han fallecido (Gráfico 4).

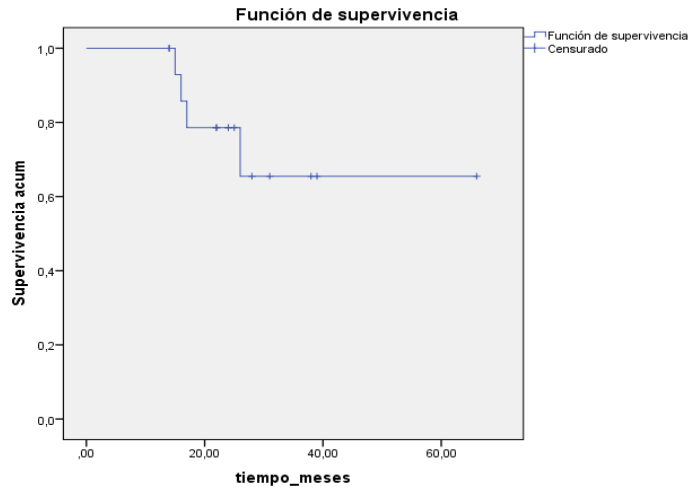
**Gráfico 4.** Curva de supervivencia global de los pacientes AYA con diagnóstico de LLA tratados con protocolos pediátricos.



Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

Al estimar la supervivencia libre de eventos a través del método de Kaplan Meier, se obtuvo que fue de del 62% a 66 meses, para los 4 casos que recayeron durante el tratamiento de LLA; con una media de 50 meses y un IC 36,8 - 63,2 (Gráfico 5).

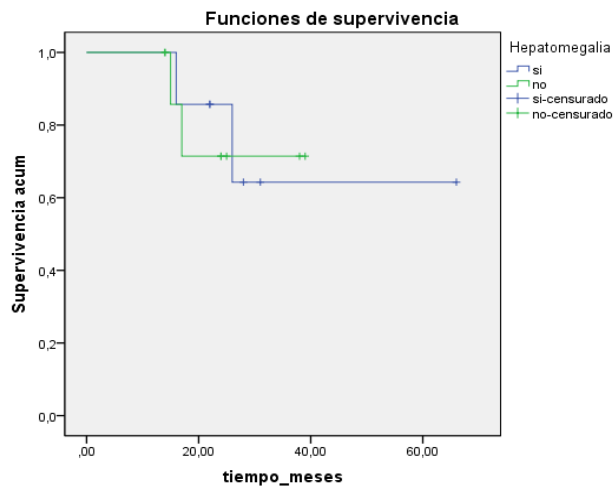
**Gráfico 5.** Supervivencia libre de eventos de los pacientes AYA con diagnóstico de LLA tratados con protocolos pediátricos.



Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde

Para aquellos casos de LLA que tuvieron hepato-esplenomegalia al diagnóstico, se alcanzó una SE del 62%, a 66 meses de seguimiento, mientras que para los que no la presentaron fue del 70% ( $p 0,043$ ) (Gráfico 6).

**Gráfico 6.** Supervivencia libre de evento, en pacientes AYA con LLA; de acuerdo con la presencia de hepato-esplenomegalia al diagnóstico. Comparación con prueba de Long Rank.



Fuente: Expedientes clínicos del INP 2010-2018  
Realizado por: Raquel Recalde



## 16. DISCUSIÓN

La leucemia aguda linfoblástica en la población de adolescentes y adultos jóvenes (AYA), se ha convertido en objetivo de estudio por las distintas características propias de este grupo de pacientes, pero sobre todo por la tendencia actual de tratamiento con regímenes basados en protocolos pediátricos.

La LLA es la neoplasia maligna más frecuente en niños, ocurre con menos frecuencia en adultos, ya que solo representa el 15% de todos los diagnósticos de leucemia en adultos. La incidencia de LLA en los AYA, varía a lo largo del espectro de edad, siendo superior en pacientes más cercanos a la edad de 15 años<sup>17</sup>. En nuestro estudio la media de edad fue 15,88 años (rango: 15 a 18 años).

La leucemia extramedular, que se manifiesta principalmente en el líquido cefalorraquídeo, ocurre en aproximadamente el 10% de los pacientes AYA<sup>17</sup>, en contraste, no se identificó ningún caso clínico con infiltración al sistema nervioso central (estatus 2 o 3), al diagnóstico, en el análisis llevado a cabo en el Instituto Nacional del Pediatría.

Son más propensos a presentar una translocación MLL, que tiene un mal pronóstico, lo encontrado fue 1 caso con t(4;11) y otro de t(9;22) mediante técnica de RT-PCR.

La población con AYA parece tener muy pocas características altamente favorables, existe un porcentaje de LLA de células T mayor en AYA, en comparación con el grupo pediátrico, pero lo encontrado en los 16 pacientes objetivos del estudio, fue el inmunofenotipo pre-B en el 62,5% (10) de los pacientes muy similar a lo que ocurre en la edad pediátrica. No obstante, se ha identificado que los AYA con LLA de células B son más lentos para alcanzar una enfermedad mínima residual negativa<sup>18</sup>.

La cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico fue mayor 50.000 en el 43,8% (7), seguido de 37,5% (6) casos con contaje menor de 10.000/mm<sup>3</sup>; en varios estudios, el promedio del recuento de glóbulos blancos está dentro del rango de 5000 a 15.000/mm<sup>3</sup>.

Se sabe que la edad mayor de 10 años es un factor de riesgo independiente para el síndrome de lisis tumoral durante la inducción de LLA<sup>19</sup>, y el 62,5% (10) de los pacientes presentaron síndrome de lisis tumoral durante su hospitalización.

La presencia de hiperdiploidía alta (51-67 cromosomas) es del 30% en la infancia y del 7% de la LLA en adultos<sup>20</sup>. De lo estudiado el 18,8% (3) casos presentaron un hipodiploidía.

Se documentó la recaída de la enfermedad en el 25% (4) de los pacientes; la misma que fue aislada a médula ósea, la misma que fue más baja a la referida a nivel mundial, donde el 40% de los pacientes AYA con LLA desarrollarán recurrencia de la enfermedad<sup>11</sup>.

La mortalidad relacionada con el tratamiento en la población AYA sigue siendo considerablemente más alta que la observada en los grupos de edad más jóvenes. Esto puede deberse en parte a un aumento en las muertes tempranas relacionadas con el tratamiento<sup>21</sup>. De los pacientes que fallecieron 31,6% (5) de los casos, la causa fue por sepsis en 31,3% (4) y por la progresión de la enfermedad 6,3% (1); con lo refiere la

literatura internacional donde se ha demostrado una mayor incidencia de muertes tóxicas en este grupo de mayor edad, principalmente debido a la infección<sup>21</sup>.

Se identificó que En nuestra serie de LLA, ciertos factores fueron reconocidos como de importancia pronóstica para SG, y fue la presencia de la hepato-esplenomegalia al diagnóstico, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p 0.049$ ).

Estos pacientes tienen un alto riesgo de disfunción hepática<sup>12</sup>, lo que fue corroborado en el 25% (4) pacientes analizados. Las toxicidades secundarias a la administración de L-asparaginasa, como pancreatitis, se producen aproximadamente en la misma incidencia que la observada en pacientes pediátricos, pero en nuestro estudio sólo se reportó un caso (6,3%). Las reacciones alérgicas no son reportadas en la misma frecuencia que en algunos ensayos pediátricos, en tanto que lo observado fue el 18,8% (3) de los pacientes; sin embargo, la incidencia aún no está clara<sup>22</sup>.

La brecha entre los enfoques pediátricos y adultos recomendados para tratar al grupo AYA con LLA, se ha reducido a través de una investigación retrospectiva y prospectiva que demuestra que, ellos se benefician cuando se tratan con regímenes de LLA pediátricos<sup>22</sup>. Las comparaciones entre Europa y Estados Unidos, demostraron tasas de supervivencia altas si los adolescentes menores de 21 años se incluían en los ensayos pediátricos versus adultos<sup>24</sup>. El Children's Cancer Group exploró la terapia de mayor intensidad del grupo Berlín-Frankfurt-Munster. Un análisis de pacientes de 15 a 21 años demostró tasas de supervivencia libre de eventos (SSE) y supervivencia general (SG) a 5 años de 71.5% y 77.5%, respectivamente<sup>11</sup>.

El Hospital de Investigación para Niños St. Jude's logró tasas más altas de SSE y SG a 5 años, de 86.4% y 87.9%, respectivamente, para pacientes de 15 a 18 años. Nuestros pacientes estudiados fueron tratados con los distintos protocolos pediátricos de los grupos colaborativos (San Judas XIIIB, BFM90, San Judas XV), en el seguimiento a 5 años 6 meses, la SG y SSE observada fue 60% y 62% respectivamente; quizás estas diferencias en relación a lo que se reporta internacionalmente, se justifiquen por la diversidad de protocolos empleados en nuestro estudio.

En contraste, al comparar la SSE de 5 años indistintamente del protocolo de tratamiento empleado, en la literatura internacional fue referida de 50 a 60%<sup>11</sup>, y lo encontrado fue de 62%, que no es tan alta como se ha observado en pacientes pediátricos.

## 17. CONCLUSIONES

- Se trataron y evaluaron 16 pacientes, con una media de edad al momento del diagnóstico de 15,88 años; el 75% de los pacientes estudiados fueron de sexo masculino. El dato clínico de infiltración leucémica más frecuente en presentación fue la hepato-esplenomegalia, con una frecuencia de aparición de 56,3%. Nuestros pacientes AYA no presentaron infiltración del sistema nervioso central (estatus 2 o 3), al diagnóstico.
- Ninguno de los casos de sexo masculino analizados presentó infiltración testicular al diagnóstico. Las translocaciones cromosómicas identificadas fueron t(4;11) y t(9;22) en dos casos respectivamente. Los 14 pacientes restantes no contaban con análisis de RT-PCR.
- La cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico fue mayor 50.000 en el 43,8% de los pacientes analizados, el inmunofenotipo más frecuente encontrado fue el pre-B en el 62,5% de los casos. Referente al índice de DNA, el 81,3% de los AYA presentaron hipodiploidía.
- El 62,5% presentó una buena respuesta a la ventana esteroidea, pero durante el tratamiento de quimioterapia, se documentó recaída de la enfermedad en el 25% de los AYA; la misma que fue aislada a médula ósea. No se encontraron diferencias en el resultado dependiendo de los diferentes protocolos utilizados en este estudio.
- Los efectos secundarios a la administración de quimioterapia que presentó el grupo de estudio, fueron la disfunción hepática en el 25%, neuropatía periférica por vincristina y reacción alérgica a L- asparaginasa 18,8% respectivamente.
- La causa por la que falleció el 31,6% de los casos, fue por sepsis el 25,3% y por la progresión de la enfermedad el 6,3%.
- Se identificó que la presencia de hepato-esplenomegalia al diagnóstico, en los pacientes AYA, tuvo una diferencia estadísticamente significativa ( $p 0.049$ ), al asociarla con la variable mortalidad. Así mismo, la presencia de dolor óseo al diagnóstico, tenía una relación estadísticamente significativa ( $p 0.057$ ) con la recaída de la enfermedad.
- La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de eventos (SSE) observada a cinco años seis meses fue del 60% y 62% respectivamente. Para aquellos que tuvieron hepato-esplenomegalia, se alcanzó una SSE del 62%, mientras que para los que no la presentaron fue del 70% ( $p 0,043$ ).

## **RECOMENDACIONES**

- El considerar el uso de nuevas terapias dirigidas, como los anticuerpos monoclonales, al inicio de la terapia o para aumentar la terapia convencional en este grupo de pacientes que son de alto riesgo, pueden probablemente modificar el curso de la evolución de la enfermedad y mejorar la SG y SSE.
- Dado el riesgo que tiene esta población de desarrollar hiperglucemia o diabetes esteroidea, se justificaría realizar investigaciones al respecto para determinar el momento recomendable para medir la glucosa y de esa manera intervenir oportunamente.
- Crear estrategias específicas para abordar resultados adversos en este subgrupo particular de pacientes, en quienes actualmente ya se tienen identificadas ciertas características biológicas que condicional el alto riesgo.

## **18. LIMITACIONES**

- El 37,5% (6) de las historias clínicas analizadas no tuvieron registradas la translocación cromosómica al diagnóstico de la enfermedad, en vista de que la muestra fue reportada como insuficiente o coagulada. Por lo tanto, no fue factible realizar un análisis de esta variable para poder correlacionarla con la condición del paciente.

## 19. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of pediatric oncology. En: Pizzo A, Poplack D, eds. Capítulo 19. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2011. p. 518-65.
2. Childhood cancer. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: *SEE Cancer Statistics Review, 1975-2010*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2013, Section 28.
3. Gökbuget N. Acute lymphoblastic leukemia in older patients. Hematology Education Program of EHA. 2011; 5:20-26.
4. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48:254-261
5. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, Gurney JG. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2003; 290:2008-2014.
6. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010; 24:265-284.
7. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* 2010; 24:355-370.
8. Kamps WA, van der Pal-de Bruin KM, Veerman AJ, Fiocco M, Bierings M, Pieters R. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia* 2010; 24:309-319.
9. Nachman J, La M, Hunger S, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive post-induction treatment: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27:5189- 5194.
10. Ribera J, Oriol A, Sanz M, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Espanol de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol*. 2008; 26:1843-1849.
11. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013; 1016/ S0140-6736(12)62187-4
12. Ferrando AA, Neuberg DS, Staunton J, Loh ML, Huard C, Raimondi SC, et al. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell*. 2002; 1(1):75-87. [PubMed: 12086890]
13. Pui CH, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Coustan-Smith E, Jeha S, Cheng C, Metzger ML, Bhojwani D, Inaba H, Raimondi SC, Onciu M, Howard SC, Leung W, Downing JR, Evans WE, Relling MV. *J Clin Oncol*. 2011 1 de febrero; 29 (4): 386-91
14. Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, Voss SD, Sallan SE, Silverman LB. *Cáncer de sangre pediátr*. 2009 agosto; 53 (2): 162-7.
15. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. Hematology/the Education Program of the

- American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2004:118–45.10.1182/asheducation-2004.1.118 [PubMed: 15561680]
16. Hijjiya N, Panetta JC, Zhou Y, Kyzer EP, Howard SC, Jeha S, Razzouk BI, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Hudson MM, Sandlund JT, Pui CH, Relling MV. *Sangre*. 2006 15 de diciembre; 108 (13): 3997-4002.
  17. Rytting M, Thomas D, O'Brien S, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer*. 2014; 120:3660-3668.
  18. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal re-sidual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*. 2009; 113:4153-4162.
  19. Truong TH, Beyene J, Hitzler J, Abla O, Maloney AM, Weitzman S, et al. Features at presentation predict children with acute lymphoblastic leukemia at low risk for tumor lysis syndrome. *Cancer*. 2007;110 (8):1832–9. doi: 10.1002/cncr.22990.
  20. High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. Paulsson K, Johansson B. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009 Aug;48(8):637-60. doi: 10.1002/gcc.20671. Review. PMID: 19415723
  21. Mattano L, Nachman J, Devidas M, Winick N, Raetz E, Carroll W. Increased incidence of osteonecrosis (ON) with a dexamethasone (DEX) induction for high risk acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL): a report from the Children's Oncology Group (COG). *Blood*. 2008; 112:898.
  22. Pui CH, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(4):386–91.
  23. Stock W, La M, Sanford B, et al; Children's Cancer Group; Cancer and Leukemia Group B Studies. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood*. 2008;112:1646-1654. 2.
  24. Boissel N, Auclerc M, Lheritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol*. 2003; 21:774-780.3.
  25. De Bont J, Holt Bv, Dekker AW, et al. Significant difference in out-come for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia*. 2004;18:2032-2035.

## 20. Anexo 1.

### Hoja de recolección de datos

Número de expediente.....

Edad.....

Sexo: Masculino..... Femenino.....

Edad al diagnóstico.....

Fecha del diagnóstico.....

Fecha de la última consulta.....

#### Síntomas y/o signos al diagnóstico:

Hepato-esplenomegalia.....

Esplenomegalia.....

Fiebre.....

Linfadenopatías.....

Petequias y/o equimosis.....

Dolor óseo.....

#### Datos de laboratorio al diagnóstico:

Leucocitos <10.000....

Leucocitos 10.000-49. 000....

Leucocitos >50. 000....

Hemoglobina <7....

Hemoglobina 7-11....

Hemoglobina >11....

Plaquetas <20.000....

Plaquetas 20.000-99.000....

Plaquetas >100. 000....

CNS1...

CNS2...

CNS3...

Inmunofenotipo: T.... B....

Translocación.....

Índice de DNA.....

Cariotipo.....

#### Tratamiento recibido:

Quimioterapia....

Protocolo San Judas XIIIB....

Protocolo BFM90....

Protocolo San Judas XV....

Radioterapia....

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas....

Ninguno....

#### Desenlace clínico:

Vivo sin enfermedad....

Vivo con enfermedad.....

Recaída.....

Muerte por enfermedad....

Muerte por causa no relacionada...

Abandono del tratamiento....

**Anexo 2.**

**CRONOGRAMA DE TRABAJO**

ACTIVIDAD	TRIMESTRES 2018 – 2019			
	Enero - Marzo	Abril - Junio	Julio – Septiembre	Octubre – Diciembre
Elaboración del protocolo de tesis	X			
Recolección de datos		X		
Procesamiento y análisis de datos			X	
Elaboración del reporte final				X