



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**“EVALUACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO Y GLOBAL
EN ADOLESCENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA
ASOCIADA A LEUCOCITOSIS AL DIAGNOSTICO EN EL HOSPITAL
PEDIATRICO MOCTEZUMA”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN
PEDIATRIA**

P R E S E N T A

SILVIA JORGE SALGADO

DIRECTOR DE TESIS

DRA. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ

Facultad de Medicina



Ciudad Universitaria, Cd. Mex. 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.



CDMX

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
 Dirección General de Servicios Médicos y Urgencias
 Dirección de Educación e Investigación
 JUCI-01/07

13:40
 08 MAY 2019

RECIBIDO

Falta nota de investigación

Formato Estandarizado de Protocolo de Investigación

Instructivo:

Este formato se fundamenta en la normatividad vigente en materia de investigación para la salud. La orientación **proporcionada en cada apartado es importante** en aspectos específicos, el documento **Información Básica para la Elaboración de Protocolos de Investigación**, ofrece información suficiente para su llenado correcto. Para ingresar información posicione el cursor en la celda o espacio inferior izquierdo del encabezado o instrucción de cada apartado, el documento creará lo necesario abriendo nuevas páginas automáticamente, si es necesario para mejorar su paginación, puede pasar un apartado a otra página insertando un corte de hoja desde el menú de comandos: >insertar, >salto, >de página. Se recomienda mantener el tipo de letra Arial Narrow tamaño 10, con espaciado sencillo y no abusar de las mayúsculas. Para complementar la información puede anexar las hojas que considere necesarias.

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

1.1. Título del proyecto de investigación:
EVALUACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO Y GLOBAL EN ADOLESCENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ASOCIADA A LEUCOSITOSIS AL DIAGNÓSTICO EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO MOCTEZUMA

| 1.2 Investigadores participantes: | Nombre | Puesto o cargo | Firma |
|--|------------------------------|--|-------|
| I. Investigador principal | Silvia Jorge Salgado | Residente de Pediatría de Tercer año del Hospital Pediátrico Moctezuma | |
| II. Investigador titular en la institución (en caso de inv. extra institucional) | Dra. Elva Jiménez Hernández | Médico adscrito de Hemato-oncología Pediátrica en H.P. Moctezuma | |
| III. Asesor de la investigación o investigador asociado | Dr. José Refugio Torres Nava | Jefe de Servicio de Hemato-oncología Pediátrica en H.P. Moctezuma | |

Domicilio y teléfono del investigador titular
 Av. Guillermo Massieu Helguera 229 Int. Lago 003 Col. La Escalera GAM CP 07320 Tel: 55 25 27 42 02

Unidad (es) operativa (s) donde se realizará el estudio
 Hospital Pediátrico Moctezuma

Servicio donde se realizará el estudio:

| | | | | |
|----|------------|-------------|----------------|--------------------|
| XX | Medicina | Odontología | Nutrición | Administración |
| | Enfermería | Psicología | Trabajo Social | Otra, especifique: |

Área de especialidad donde se realizará el estudio:

| | | | |
|---------------------------|-------------------|-----------------------------------|--|
| Anestesiología | Medicina Interna | Urgencias Médico - Quirúrgicas | Dermatopatología |
| Cirugía General | Medicina Familiar | Cirugía Pediátrica | Medicina del Enfermo en Estado Crítico |
| Ginecología y Obstetricia | Ortopedia | Cirugía Plástica y Reconstructiva | Otra, Especifique: |
| Medicina Legal | XX Pediatría | Dermatología | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|-----|---|---|-----|---|---|-----|---|---|-----|---|---|-----|--|--|-----|--|--|
| Periodo de estudio: | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 | al | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 8 | | | | | |
| | Día | | | Mes | | | Año | | | Día | | | Mes | | | Año | | |

1.3 Datos de validación:

| | Nombre | Firma |
|--|-----------------------------------|-------|
| I. Jefe de Enseñanza e Investigación | Dra. Martha Leticia Mendoza López | |
| II. Director de la Unidad Operativa | Dr. Francisco Ayala Ayala | |
| III. En caso de tesis, Profesor Titular de la Especialidad | Dr. Luis Ramiro Garcia López | |

(para ser llenado por el Secretario Técnico del Cuerpo Colegiado que corresponda)

| | | | | | | | | |
|----------------------------|--------------------|-----|-----|-----|---------------------|-----|-----|-----|
| 1.4 Aprobación y registro: | Fecha de recepción | 17 | 04 | 19 | Fecha de aprobación | 17 | 04 | 19 |
| | | Día | Mes | Año | | Día | Mes | Año |

Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Cuerpo Colegiado que se señala, perteneciente a la Secretaría de Salud del Distrito Federal, por acuerdo de consenso, firman la evaluación del protocolo que se indica.

| | | | |
|--------------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Presidente | Dr. Francisco Ayala Ayala | Vocal de Bioética | Dra. Sofia Trejo Méndez |
| Vicepresidente | Dr. Javier López Castellanos | Vocal de Bioseguridad | Dr. Arturo Hernandez Godoy Esquivel |
| Secretario Técnico | Dra. Martha Leticia Mendoza López | Vocal de Bioseguridad | Dra. Zoraya Hernandez Veloz |
| Vocal de Bioética | Dr. Victor Hugo Portugal Moreno | Vocal de Investigación | Maricela Zamudio Arana |

| | |
|--|--|
| Comisión de Ética, Bioseguridad e Investigación | Aprobado (añote en que número de revisión) |
| Subcomisión de Investigación y Bioética | Aprobado con observaciones (en anexo) |
| Comité de Enseñanza, Investigación, Capacitación y Ética | Hacer correcciones y presentar nuevamente (en anexo) |
| Unidad operativa: | Rechazado (en anexo) |

| | | | | | | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|---------------------|--------|-------|--------|-----|
| Fecha de registro: | 17 | 04 | 19 | Código de registro: | 306 | 010 | 0619 | |
| | Día | Mes | Año | | Unidad | Clave | Numero | Año |

"EVALUACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO Y GLOBAL EN ADOLESCENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA ASOCIADA A LEUCOCITOSIS AL DIAGNOSTICO EN EL HOSPITAL PEDIATRICO MOCTEZUMA"

Autor: SILVIA JORGE SALGADO

Vo. Bo.

Dr. Luis Ramiro García López



Profesor Titular del Curso de Especialización en Pediatría

Vo. Bo. Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano



SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

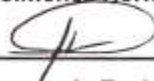
**Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación.
Secretaría de Salud de la Ciudad de México**

"EVALUACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO Y GLOBAL EN ADOLESCENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA ASOCIADA A LEUCOCITOSIS AL DIAGNOSTICO EN EL HOSPITAL PEDIATRICO MOCTEZUMA"

Autor: SILVIA JORGE SALGADO

Vo. Bo.

Dra. Elva Jiménez Hernández



Directora de Tesis

**Médico Adscrito al servicio de Oncología Pediátrica
del Hospital Pediátrico Moctezuma
Secretaría de Salud de la Ciudad de México.**

AGRADECIMIENTOS:

Al Hospital Pediátrico Moctezuma, por abrirme sus puertas, especialmente al servicio de Hemato- oncología pediátrica por permitirme formar parte de su equipo.

A la Dra. Elva Jiménez Hernández por su apoyo e infinita paciencia por compartir siempre sus conocimientos, y por su enorme ayuda en este camino de la pediatría

Al Dr. José Refugio Torres Nava, por la disposición para permitirme hacer esta investigación en su servicio.

Al Hospital Pediátrico Tacubaya, por darme lo que ningún otro hospital, no sólo una casa, sino un hogar y un sitio al cual pertenecer.

Gracias a todos los doctores que contribuyeron a mi formación, al personal de enfermería y administrativo.

DEDICATORIAS:

Gracias a mis padres por no permitir que me perdiera, a mi hermana por darme un motivo para seguir.

A mis residentes de mayor jerarquía “Elvis” y “Teté” por guiarme y enseñarme.

A mis amigas de Coyoacán por caminar siempre a mi lado, a mis “R menos” por creer en mí.

A la Dra. Jiménez por su infinita paciencia.

Y a todos los niños de oncología por enseñarme lo que no se aprende en los libros.

“El hombre exitoso es el que es capaz de construir algo con los ladrillos que otros le han tirado”.

INDICE

PAGINA

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN | |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| • Generalidades..... | 1 |
| • Características clínico-biológicas en adolescentes con LLA..... | 2 |
| • Tratamiento y supervivencia en adolescentes con LLA..... | 3 |
| • Tratamiento y supervivencia en adolescentes con LLA comparado con niños..... | 3 |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 5 |
| 4. JUSTIFICACIÓN..... | 5 |
| 5. HIPOTESIS..... | 5 |
| 6. OBJETIVOS..... | 6 |
| 7. CRITERIO DE INCLUSIÓN..... | 7 |
| 8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN..... | 7 |
| 9. CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN..... | 7 |
| 10. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN..... | 7 |
| 11. DISEÑO DE LA MUESTRA..... | 8 |
| 12. VARIABLES..... | 8 |
| 13. MATERIAL Y METODOS..... | 10 |
| 14. TAMAÑO DE LA MUESTRA..... | 10 |
| 15. PROGRAMA ESTADISTICO Y BASES DE DATOS..... | 10 |
| 16. RIESGO ETICO..... | 10 |
| 17. ANALISIS ESTADISTICO..... | 10 |
| 18. RESULTADOS..... | 11 |
| 19. DISCUSIÓN..... | 23 |
| 20. CONCLUSIONES..... | 25 |
| 21. RECOMENDACIONES..... | 26 |
| 22. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 27 |

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) resulta de una alteración clonal, dando como resultado la proliferación incontrolada de células progenitoras linfoides en la médula ósea, y que tienen la capacidad de infiltrar cualquier órgano de la economía, inhibiendo la proliferación de células hematopoyéticas normales, lo que da origen al cuadro clínico de la enfermedad. Es el subtipo más común en la infancia hasta el 85%. El pronóstico de la enfermedad y los resultados dependen en gran medida de la edad del paciente en el momento del diagnóstico, ya que existe una fuerte correlación entre la edad de presentación y las características biológicas y / o moleculares específicas de la enfermedad. La supervivencia a largo plazo se acerca al 61.4% para los de riesgo alto como en los adolescentes entre las edades de 15 y 19 años. Los Institutos Nacionales del Cáncer definen a los adolescentes y adultos jóvenes (AYA) como aquellos de 15 a 39 años de edad. La comparación del resultado de los adolescentes tratados en ensayos pediátricos y de adultos en diferentes países ha llegado a la misma conclusión: los adolescentes con LLA de Filadelfia tienen un mejor resultado cuando se tratan de acuerdo con las estrategias pediátricas.

Objetivo: Evaluar la supervivencia libre de evento y global asociada a la leucocitosis al diagnóstico en los adolescentes con leucemia linfoblástica aguda en el hospital Pediátrico Moctezuma.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo por medio de la revisión de 60 expedientes de pacientes mayores de 10 años al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital pediátrico Moctezuma de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, con fines de investigar la supervivencia global y libre de evento asociada a la leucocitosis al diagnóstico. Los resultados fueron tabulados por medio del programa Excel 2017 y posteriormente evaluados de forma estadística por el programa SPSS.

Conclusiones: La leucemia linfoblástica aguda en adolescentes, actualmente mantiene una mortalidad elevada, si se compara a nivel internacional, actualmente en México contamos con una supervivencia de entre 50 a 70% aproximadamente dependiendo del centro donde se realizó, siendo significativo para esto como causa agregada a la edad, que de por si representa un alto riesgo, el número de leucocitos iniciales al diagnóstico, así como el linaje de las mismas, consideramos que faltan aún más reportes de estudios tanto de los diferentes centros a nivel nacional donde se atienden a pacientes con cáncer como multicéntricos, y la unificación de los reportes para poder llevar acabo estrategias de tratamiento más adecuados.

Palabras clave: Leucemia Linfoblástica Aguda, Adolescentes, supervivencia.

ABSTRACT:

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) results from a clonal alteration, resulting in uncontrolled proliferation of lymphoid progenitor cells in the bone marrow, and which have the ability to infiltrate any organ of the economy, inhibiting the proliferation of normal hematopoietic cells, which gives rise to the clinical picture of the disease. It is the most common subtype in childhood up to 85%. The prognosis of the disease and the results depend largely on the age of the patient at the time of diagnosis, since there is a strong correlation between the age of presentation and the specific biological and / or molecular characteristics of the disease. Long-term survival is close to 61.4% for those at high risk as in adolescents between the ages of 15 and 19. The National Cancer Institutes define teenagers and young adults (AYA) as those 15 to 39 years old. The comparison of the outcome of adolescents treated in pediatric and adult trials in different countries has reached the same conclusion: adolescents with ALL of Philadelphia have a better outcome when treated according to pediatric strategies

Objective: To evaluate the event-free and global survival associated with leukocytosis at diagnosis in adolescents with acute lymphoblastic leukemia at the Moctezuma Pediatric Hospital.

Material and methods: A retrospective and descriptive study was carried out by reviewing 60 files of patients over 10 years of age at the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia at the Moctezuma Pediatric Hospital of the Secretary of Health of Mexico City, for the purpose of Investigate the overall and event-free survival associated with leukocytosis at diagnosis. The results were tabulated through the Excel 2017 program and subsequently statistically evaluated by the SPSS program.

Conclusions: Acute lymphoblastic leukemia in adolescents, currently maintains a high mortality, if compared internationally, currently in Mexico we have a survival of approximately 50 to 70% depending on the center where it was performed, being significant for this as cause added to the age, which in itself represents a high risk, the number of leukocytes initial to the diagnosis, as well as the lineage of the same, we consider that there are still more reports of studies of both the different centers nationwide where they are attended to cancer patients as multicentric, and the unification of the reports in order to carry out more appropriate treatment strategies.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, Adolescents, survival.

INTRODUCCIÓN

Generalidades

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) resulta de una alteración clonal, dando como resultado la proliferación incontrolada de células progenitoras linfoides en la médula ósea, y que tienen la capacidad de infiltrar cualquier órgano de la economía (2,13). Al infiltrar la médula ósea, inhiben la proliferación de células hematopoyéticas normales, lo que da origen al cuadro clínico de la enfermedad (12). La LLA es el subtipo más común en la infancia hasta del 85%, con incidencia >80 casos /millón por año entre los 2 a 3 años de edad, y posteriormente disminuye y se reportan tasas de incidencia de 20 casos por millón por año en niños entre 8-10 años de edad. (5, 8)

En los Estados Unidos, la incidencia de LLA se estima en 1.6 casos por 100 000 habitantes. Solo en 2016, se diagnosticaron 6590 casos nuevos, con más de 1400 muertes debido a LLA (2), con una incidencia de 4-5 por cada 100,00 habitantes, mientras que en México la tasa de mortalidad reportada fue mucho más alta, durante el 2002 de 6.1 por 100,000 habitantes. (3)

La mayoría de los casos, aparece como una neoplasia maligna de novo en individuos previamente sanos. (2)

La presentación al inicio puede ser inespecífica, con una combinación de síntomas constitucionales que incluyen: fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos, y signos de insuficiencia de la médula ósea como anemia, hemorragia, infecciones, así como datos de síndrome infiltrativo manifestado por dolor óseo, linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia (2).

El diagnóstico se establece por la presencia de 25% o más de linfoblastos en la médula ósea. El fenotipo predominante es de precursores de células B. Las translocaciones características incluyen t (12; 21) [ETV6-RUNX1], t (1; 19) [TCF3-PBX1], t (9; 22) [BCR-ABL1] y reordenamiento de MLL (2).

El primer intento de clasificar la LLA fue el criterio morfológico francés-americano-británico (FAB) que dividió la ALL en 3 subtipos (L1, L2 y L3) según el tamaño de la célula, el citoplasma, el nucléolo, la vacuolización y la basofilia. 2, 5. Aproximadamente entre el 70 y 85% del total de LLA es de tipo L1. (5)

El pronóstico de la enfermedad y los resultados del paciente en la LLA dependen en gran medida de la edad del paciente en el momento del diagnóstico, ya que existe una fuerte correlación entre la edad de presentación y las características biológicas y / o moleculares específicas de la enfermedad (12). La supervivencia a largo plazo se acerca al 90% para la LLA pediátrica de riesgo estándar (2), mientras que disminuyen a 61.4% y 60.4% para los de riesgo alto como en los adolescentes

entre las edades de 15 y 19 años (12), la tasa de éxito es mucho más baja en los adultos alcanza apenas un 30 a 40% (2).

Características clínico-biológicas en adolescentes con LLA

Los Institutos Nacionales del Cáncer definen a los adolescentes y adultos jóvenes (AYA) como aquellos de 15 a 39 años de edad (2,11) Mientras que la Organización Mundial de la salud los define como el periodo de crecimiento y desarrollo humano que se produce después de la niñez y antes de la edad adulta, entre los 10 y los 19 años (4). Actualmente, sin embargo, los AYA en la UE son aquellos hasta los 29, mientras que, en los Estados Unidos, el límite es de alrededor de 40 (6). Estos pacientes no son niños grandes. Existen diferencias notables entre la LLA que se presenta en la población con AYA y en el grupo de edad pediátrica con respecto a las características genéticas y moleculares de la enfermedad (7). La leucemia linfoblástica aguda tiene un pronóstico relacionado con la edad (1) siendo notablemente pobre en los AYA que el de sus contrapartes más jóvenes 6 de 1 a 10 años ya que tienden a tener características de enfermedad menos favorables, como un aumento de la incidencia (2) del cromosoma Filadelfia (Ph) t (9; 22) que conduce a la fusión BCR-ABL1 aumenta progresivamente con la edad, desde aproximadamente el 3% en la población pediátrica hasta el 25% del BCP-ALL en adultos (6) y el inmunofenotipo de células T 2 (T-ALL, por sus siglas en inglés) constituye el 10% a 15% de la leucemia observada en niños, pero es más prevalente en la población AYA de mayor edad, lo que representa el 25% de los casos en pacientes de 16 a 21 años de edad. En comparación con el fenotipo de las células B (12) que se reduce notablemente del 30-40% observado en niños con BCP-LLA de entre 1 y 10 años a menos de 20% en los 10-15 años, menos del 10% en los 15-24 años y menos del 5% en los 25-44 años (6), la LLA de células T es más probable que se presente con la enfermedad extramedular, como la linfadenopatía (incluida la presencia de una masa mediastínica) o la hepatoesplenomegalia (12). Los porcentajes de pacientes con fenotipo de células T y con la firma molecular tipo BCR-ABL son más altos en la población con AYA que en pacientes menores de 15 años (7,14) y son más propensos a presentar una translocación MLL, que tiene un mal pronóstico y es una indicación para el trasplante alogénico de células madre. Los blastos hipodiploides con 44 cromosomas son un factor de mal pronóstico para los pacientes pediátricos. En el grupo AYA, esta fracción de explosión hipodiploide es pequeña, como lo es en niños. El porcentaje de pacientes con un recuento de leucocitos de > 50,000 / IL en el momento de la presentación, una característica de alto riesgo en niños y adultos, parece ser similar en los 2 grupos 7 Un evento raro en la LLA infantil (~ 2%), la amplificación del brazo largo del cromosoma 21 (iAMP21) es más frecuente en niños mayores y adolescentes y se asocia con un mayor riesgo de recaída solo parcialmente disminuido por el tratamiento intensificado (6).

La NCCN reconoce que AYA puede beneficiarse del tratamiento con regímenes de inspiración pediátrica y, por lo tanto, se consideran por separado de los adultos (2).

Los factores clínicos desempeñan un papel importante en la terapia de guía, los cambios citogenéticos desempeñan un papel importante en la determinación del riesgo (2). Dentro de los factores pronósticos se encuentran la edad, los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo, por lo que en estos grupos de edad es de consideración la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados más favorables y se considera que los pacientes de sexo femenino tiene un mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino, esto se debe en parte a la aparición de recaídas testiculares que puede presentarse con un mayor riesgo de recaída (5). La aberración citogenética con mayor impacto en el pronóstico y el tratamiento es la presencia del cromosoma Filadelfia, t (9; 22). La prevalencia de t (9; 22) en la LLA en adultos puede variar de 15 a 50% y aumenta con la edad (2)

Tratamiento y supervivencia en adolescentes con LLA

La respuesta al tratamiento en LLA pediátrica depende de las manifestaciones clínicas asociadas con anormalidades citogenéticas y otros factores pronósticos. Hay tres factores principales incluidos en la respuesta al tratamiento; la respuesta de la médula ósea, la respuesta de la sangre periférica a la fase esteroide inicial y la respuesta de la sangre periférica a la terapia multifarmacológica de inducción (5).

En un estudio prospectivo realizado en Texas en 2017 por el grupo MRC UKALL XII / ECOG E2993, en pacientes AYA, para determinar el mejor tratamiento. Dicho grupo encontró diferencia significativa entre la supervivencia libre de enfermedad (SLD) y la supervivencia global (SG), entre menores de 35 años de edad y mayores de 35 años, con cromosoma Filadelfia negativo (Ph-), y de manera similar encontraron que un recuento elevado de glóbulos blancos al momento del diagnóstico, definidos como mayor a 30,000/ μ L para LLA de células B y mayor a 100,000/ μ L para LLA de células T, fue un factor pronóstico independiente tanto para (SLD) y como la SG; sobre la base de estos resultados la enfermedad con Cromosoma Philadelphia negativo, podría ser categorizada como de riesgo bajo cuando se encuentre sin factores de riesgo basados en la edad o el recuento de leucocitos, como riesgo intermedio con edad mayor a 35 años o recuento elevado de leucocitos, o riesgo alto (edad mayor a 35 años y recuento elevado de leucocitos (2)

Tratamiento y supervivencia en adolescentes con LLA comparado con niños

La mejora en el pronóstico para los niños diagnosticados con LLA ha sido una de las grandes historias de éxito en el siglo XX y principios del siglo XXI para la atención del cáncer. Mientras que solo el 30% de los niños diagnosticados con LLA sobrevivieron en 1970, más del 85% sobrevive hoy en día, y algunas poblaciones de pacientes tienen una supervivencia del 95% a los 5 años. Desafortunadamente, no se puede decir lo mismo de los adultos jóvenes entre 15 y 30 años de edad con LLA. (12,14) Para los pacientes en este grupo de edad, el pronóstico ha sido menos prometedor y puede variar entre el 35% y el 75% de supervivencia sin enfermedad

a los 5 años, dependiendo del subtipo de leucemia y la terapia utilizada (12). Sin embargo, en los países en desarrollo, la tasa de supervivencia es baja, posiblemente debido a la menor calidad de la atención médica (15). La evaluación precisa del pronóstico es fundamental para el manejo de la LLA y el aumento de la edad se asocia a un peor pronóstico (2,14), se estima que la tasa de curación de la LLA en adultos está entre el 20 y el 40%, la supervivencia libre de eventos (EFS) a cinco años para AYA tratada con regímenes pediátricos varía de 64% a 69%, mientras que en el régimen de adultos varía de 34% a 49%. El beneficio de esta estrategia fue propuesto inicialmente por el grupo de estudio Berlín-Frankfurt-Munster y luego fue establecido por varios otros estudios (9,14).

En un estudio del Southwest Oncology Group (SWOG) en 200 pacientes, el perfil citogenético fue el factor pronóstico más importante, que la edad o que la cuenta de leucocitos (2). Además de la diferencia en los factores biológicos entre la LLA en niños y en AYA, existe evidencia de que las células adultas de la LLA son menos susceptibles a la quimioterapia (14).

Un estudio reciente de EURO CARE-5 basado en registros de cáncer de 27 países europeos informó sobre el resultado de 4617 AYAs con LLA de 15 a 39 años, en comparación con 15089 niños de 0 a 14 años diagnosticados entre los años 2000-2007. Se observó una disminución significativa con la edad en la supervivencia relativa a 5 años: 85.8% ($\pm 0.4\%$) para pacientes de 0-14 años, 62.2% ($\pm 1.6\%$) en pacientes de 15-19 años, y 52.8% (± 0.01) en 20-39 años (6).

En el ensayo NOPHO-2008, la proporción de casos de iAMP21 fue del 1,5% entre 1 y 9 años, del 5,8% de 10 a 17 años y del 12% de 17 a 45 años, y el resultado sigue siendo en general inferior al de los casos no iAMP21 (5 años-EFS $61 \pm 12\%$ versus $85 \pm 1\%$) (6).

La comparación del resultado de los adolescentes tratados en ensayos pediátricos y de adultos en diferentes países ha llegado a la misma conclusión: los adolescentes con LLA Ph+ tienen mejores resultados cuando se tratan de acuerdo con las estrategias pediátricas (6, 10,11,14).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: La Leucemia linfoblástica aguda se presenta como el subtipo más común de cáncer durante la infancia, cuya tasa de supervivencia disminuye conforme aumenta la edad, representando los adolescente y adultos jóvenes un grupo especial, se ha reportado que la leucocitosis representa un factor independiente sobre la supervivencia de dichos pacientes, actualmente contamos con pocos estudios unicéntricos a nivel nacional sobre la supervivencia de este grupo especial de pacientes, permitiendo un conocimiento limitado sobre la supervivencia de los mismos, por lo anterior el presente estudio se cuestiona ¿Cuál es la supervivencia libre de evento y global en adolescentes con leucemia linfoblástica aguda asociada a leucocitosis atendidos en el Hospital pediátrico Moctezuma?

JUSTIFICACIÓN: La leucemia Linfoblástica aguda representa la prime causa de cáncer infantil a nivel mundial y México no es la excepción, durante su historia ha recibido diversas clasificaciones sobre el riesgo de recaída, siendo actualmente la edad (mayores de 10 años) un criterio independiente para considerarse de alto riesgo, actualmente existe diversos protocolos para tratamiento de leucemia, siendo los de los pacientes pediátricos los más intensivos, de forma actual se ha observado que existe un grupo especial de pacientes considerados como adolescentes y adultos jóvenes, los cuales han salido beneficiados de la aplicación de estos protocolos intensivos, otro factor importante a tratar es leucocitosis al diagnósticos ya que la carga tumoral al inicio de la enfermedad, está directamente relacionada con las complicaciones y el pronóstico de la enfermedad, por lo que consideramos importante el conocimiento dela frecuencia de las mismas, así como su implicación en la supervivencia global y libre de evento en nuestro medio, los Hospitales Pediátricos de la Secretaria de Salud, y dentro de estos el encargado de tratar a los pacientes oncológicos: El Hospital Pediátrico Moctezuma.

HIPÓTESIS: Los adolescentes con leucocitosis mayor a 50,000 al diagnóstico la supervivencia es menor que los que presentan leucocitosis <50,000.

-General:

Evaluar la supervivencia libre de evento y global asociada a la leucocitosis al diagnóstico en los adolescentes con leucemia linfoblástica aguda en el hospital Pediátrico Moctezuma.

-Específicos:

1. Determinar la frecuencia de Leucocitosis al diagnóstico.
2. Determinar las frecuencias de: Sexo, grupos de edad, Fenotipo de la FAB, infiltración extramedular al diagnóstico, respuesta a la ventana esteroidea, remisión completa, rearreglos génicos.
3. Clasificar a los pacientes por grupos de edad 10 a 14.9 años y 15 a 18 años
4. Relacionar si la hiperleucocitosis al diagnóstico impacta en la supervivencia global y libre de evento de estos pacientes.
5. Establecer si existe asociación entre la supervivencia global y libre de evento, con otras variables que no sean leucocitosis al diagnóstico.
6. Establecer qué número leucocitos al diagnóstico: mayor a 50,000 o a 100,000 está más relacionado con la supervivencia
7. Comparar con otras series de casos de otros Hospitales la supervivencia global y libre de evento del Hospital Pediátrico Moctezuma.

METODOLOGÍA:

-Tipo de Estudio: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva analítica de los pacientes hospitalizados por Leucemia Aguda Linfoblástica, para determinar la supervivencia global y libre de evento en los adolescentes con LLA asociada a leucocitosis.

-Población de Estudio: Se usaron expedientes de pacientes del Hospital Pediátrico Moctezuma, diagnosticados con leucemia Linfoblástica Aguda ingresados en el Hospital Pediátrico Moctezuma en el periodo comprendido del 1ro de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2018.

-Muestra: Para este estudio se realizó un muestreo sistemático e intencional, se consultaron 60 expedientes de pacientes ingresados durante ese periodo en el servicio de Hemato-oncología. Con esta información se aplicaron los criterios de inclusión seleccionando al total de los mismos, recopilando la información en la hoja de recolección de datos.

-Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento: La población total fue de 60 pacientes, de 10 a 18 años, quienes fueron divididos en dos grupos de 10 a 14.9 años y de 15 a 18 años. Se realizó un análisis de las variables: edad: sexo, leucocitosis al diagnóstico, respuesta a ventana esteroidea, leucocitosis al diagnóstico, infiltración de sitios santuario al diagnóstico, supervivencia libre de evento, supervivencia global.

-Variables:

| VARIABLE (Índice/indicador) | TIPO | DEFINICIÓN OPERACIONAL |
|--------------------------------|-------------|---|
| Supervivencia libre de evento | cualitativa | comprende a todos los eventos que le ocurren al paciente desde su diagnóstico hasta su último seguimiento |
| Remisión completa | cualitativa | Se evalúa cuando el paciente finaliza la primera etapa de tratamiento, inducción a la remisión y se encuentra con ausencia de datos clínicos de leucemia, los parámetros de la biometría hemática con Hb ≥ 10 gr/dl, Neutrófilos totales ≥ 500 , plaquetas $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$, y en el AMO con hematopoyesis normal y blastos menor al 5%, y sin actividad leucémica en cualquier sitio extramedular. |
| Falla a la Inducción | cualitativa | Cuando el paciente finaliza la primera etapa de tratamiento, inducción a la remisión y persiste con datos clínicos de leucemia, los parámetros de la biometría hemática con Hb menor de 10gr/dl, Neutrófilos totales < 1500 , plaquetas menor de $100\ 000/\mu\text{L}$, y en el AMO con hipoplasia o pancitopenia y blastos mayor al 5%, o con actividad leucémica en cualquier sitio extramedular |

| | | |
|--|--------------|--|
| Recaída | cualitativa | Una vez que el paciente alcanza remisión completa, reaparece la enfermedad con manifestaciones clínicas, y en la Médula ósea con >5% de blastos o en el LCR con la presencia de blastos o evidencia de actividad en otro sitio extramedular. |
| Supervivencia libre de enfermedad | cuantitativa | Es el tiempo que transcurre de la remisión hematológica completa hasta la detección de recidiva de la enfermedad. |
| Muertes durante la Inducción a la remisión | cualitativa | Cuando el paciente fallece en la primera etapa de tratamiento antes de evaluar la remisión completa |
| Supervivencia global | cuantitativa | El dato se tomará del expediente clínico cuando fue la fecha de defunción o del último seguimiento |
| Supervivencia libre de enfermedad | cuantitativa | Es el tiempo que transcurre de la remisión hematológica completa hasta la detección de recidiva de la enfermedad |
| Edad | cuantitativa | Tiempo transcurrido del nacimiento al diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda. |
| Sexo | cualitativa | Identificación del sexo, consignado en el expediente clínico al examen físico. |
| Inmunofenotipo | cualitativa | Está determinado por el patrón de expresión de antígenos de membrana, y en algunos casos citoplásmicos y nucleares, los cuales reflejan el linaje y el estadio de maduración en que ocurrió la transformación leucémica. Desde este punto de vista las leucemias se clasifican en dos subgrupos principales: de precursores de células B y de células T, cada uno de estos subgrupos es heterogéneo y sus características inmunofenotípicas pueden corresponder a progenitores de células T o B más o menos inmaduros. Los dos subgrupos mencionados, se incluirán para fines de este estudio. |
| Rearreglos génicos | cualitativa | La presencia o ausencia de alguno de los cuatro rearrreglos génicos más frecuentes en niños con LLA (ETV6/RUNX1, E2A/PBX1, BCR/ABL, MLL/AF4), y los cuales se realizan de manera rutinaria en los 8 hospitales públicos participantes. |
| Clasificación de riesgo del paciente | cualitativa | De acuerdo con los criterios del Instituto Nacional de Cáncer (National Cancer Institute) de los Estados Unidos, los niños con LLA menores de 1 año o ≥ 10 años de edad, o con cuentas de leucocitos $> 50,000 \text{ xmm}^3$ al diagnóstico, son considerados como de Alto riesgo de recaída. Aquellos pacientes con menos de 50,000 leucocitos y edad entre 1-9.9 años al momento del diagnóstico serán clasificados como de Bajo Riesgo de recaída o también denominado de Riesgo Estándar |

-Análisis Estadístico de los Datos: Los resultados fueron tabulados por medio del programa Excel 2017 y posteriormente evaluados de forma estadística por el programa SPSS.

-Implicaciones Éticas: Este estudio de acuerdo al artículo 17 del reglamento de La Ley general de Salud en Materia de Investigación se clasifica como investigación sin riesgo ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documentada, retrospectivo y no se realiza ninguna intervención o modificación en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de expedientes clínicos. Se utilizó Información de los expedientes clínicos de los pacientes dentro del Hospital pediátrico Moctezuma manteniendo la confidencialidad de los datos obtenidos, de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece criterios de ejecución de proyectos de investigación para la salud de seres humanos en el punto 12 de la información implicada en investigación y la Ley Federal de Protección de datos personales en posesión de los particulares, Capitulo II de los principios de Protección de Datos Personales.

RESULTADOS:

Se incluyeron en el estudio un total de 60 pacientes adolescentes las características generales de la población se muestran en la tabla I. Con ligero predominio del sexo femenino (51.7%), una mediana de edad de 13.9 años (10.1 a 17.5 años), se dividieron en dos grupos de edad, siendo mayor el grupo entre los 10 y 15 años de edad (75%). La mediana de leucocitos al diagnóstico fue de 15,885/ μ L (300 a 778,900 / μ L), en el grupo de leucocitos que predominó fue menor de 10,000 (38.3%) seguido de más de 100,000 (23,3%). En cuanto a la clasificación FAB predominó la L-1 (76.7%), inmunofenotipo con predominio de células B (91.7%), rearrreglos génicos no se detectó en el 85% de los pacientes, de los que fueron positivos fueron mayor para E2A/PBX1 Y BCR/ABL con 5% para cada uno, infiltración inicial a sistema nervioso central (SNC) fue del 8.3%, y ninguno a nivel

testicular ni mediastinal, con respecto a la respuesta a la ventana de prednisona fue buena en 73.3%.

Tabla I: Características generales de la población de estudio(N=60)

| Característica | Frecuencia | Porcentaje (%) | Mediana vm/VM |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|
| Sexo | | | |
| Masculino | 29 | 48.3 | |
| Femenino | 31 | 51.7 | |
| Edad (años) | | | 13.9 /10.1- 17.5 |
| Grupos de Edad | | | |
| 10 a 15 años | 45 | 75 | |
| 15.1 a 18 años | 15 | 25 | |
| Leucocitos al Diagnostico (µl) | | | 15,885/300-778900 |
| Grupos de Leucocitos | | | |

| | | | |
|---|----|------|------|
| Menor de 10,000 | 23 | 38.3 | |
| 10,000 a 20,000 | 9 | 15 | |
| 20,000 a 50,000 | 8 | 13.3 | |
| 50,000 a 100,000 | 6 | 10 | |
| Más de 100,000 | 14 | 23.3 | |
| Clasificación Fab | | | |
| L-1 | 46 | 76.7 | |
| L-2 | 14 | 23.3 | |
| Inmunofenotipo | | | |
| Linaje B | 55 | 91.7 | |
| Linaje T | 5 | 8.3 | |
| Rearreglos Génicos | | | |
| ETV6/RUNx1 | 1 | 1.7 | |
| E2A/PVX1 | 3 | 5 | |
| BCR/ABL | 3 | 5 | |
| No se detectó | 51 | 85 | |
| Otro | 2 | 3.3 | |
| Respuesta a la ventana de prednisona | | | |
| Buena | 44 | 73.3 | |
| Pobre | 16 | 26.7 | |
| Infiltración inicial extramedular | | | |
| SNC | No | 55 | 91.7 |
| | Si | 5 | 8.3 |
| Testicular | | 0 | |
| Mediastinal | | 0 | |

Las características de la respuesta al tratamiento se muestran en la tabla II. Con una respuesta pobre a la ventana de prednisona del 26.7%, alcanzaron remisión completa el 81.7%, falla terapéutica 10% y el 8.3% no fueron evaluables por muerte temprana. Presentaron recaída el 38.3%, y en cuanto al tiempo de recaída fue igual en etapa muy temprana y temprana, con 13.3% para cada una, los sitios de recaída, fue mayor para medula en 47.3%, seguida de SNC con 42.1%, con una mortalidad total del 45% y supervivencia del 55% con seguimiento en promedio de 28 meses (2.3 años) con un rango de 1 mes a 60 meses (0.08 a 5 años).

Tabla II: Respuesta al Tratamiento

| Características | Frecuencia | Porcentaje | Mediana vm/VM |
|--------------------------------------|------------|------------|------------------|
| Respuesta a la Ventana de Prednisona | | | |

| | | |
|---------------------------------------|----|---------|
| Buena | 44 | 73.3 |
| Pobre | 16 | 26.7 |
| Inducción a la Remisión | | |
| Remisión completa | 49 | 81.7 |
| Falla terapéutica | 6 | 10 |
| Sin evaluación | 5 | 8.3 |
| Recaídas | | |
| No | 37 | 61.7 |
| Si | 23 | 38.3 |
| Tiempo de recaída | | |
| Muy Temprana | 8 | 13.3 |
| Temprana | 8 | 13.3 |
| Tardía | 1 | 1.7 |
| Sitios de Recaída | | |
| Médula Ósea | 9 | 47.3 |
| SNC | 8 | 42.1 |
| Medula Ósea+ SNC | 1 | 5.3 |
| SNC+ Testicular | 1 | 5.3 |
| Estado actual | | |
| Vivo | 33 | 55 |
| Muertos | 27 | 45 |
| Tiempo de seguimiento (meses) | | 28/1-60 |

De los factores de riesgo que se asociaron a recaída se muestran en la tabla III. En cuanto a los grupos de edad predominó recayeron más en el grupo de 10 a 15 años (42.2%) comparado con el de 15.1 a 18 años (26.7%) con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.036$), en cuanto a sexo sin diferencia estadística ($p=0.427$), en los diferentes grupos de leucocitos recayeron más cuando tuvieron más de 50,000 (65%), comparado con menos de 50,000 (25%), con diferencia estadística significativa ($p=0.004$), de la misma forma recayeron más en el grupo de más de 100,000 leucocitos (65%) comparado con menos de 100,000 (28.3) con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.005$). En cuanto al inmunofenotipo sin diferencia significativa en recaída entre B y T. Al igual que con la respuesta a la ventana de prednisona, sin diferencia estadísticamente significativa.

Tabla III: Factores de riesgo de recaída (n=23)

| Variables | Sin Recaída | Con recaída |
|-----------|-------------|-------------|
|-----------|-------------|-------------|

| | Frecuencia (%) | Frecuencia (%) | p |
|-------------------------------|----------------|----------------|-------|
| Grupos de edad | | | |
| 10 a 15 años | 26 (57.8) | 19 (42.2) | 0.036 |
| 15.1 18 años | 11 (73.3) | 4 (26.7) | |
| Sexo | | | |
| Masculino | 16 (55.2) | 13 (44.8) | 0.427 |
| Femenino | 21 (67.7) | 10 (32.3) | |
| Grupos de leucocitos | | | |
| Menos de 50,000 | 30 (75) | 10 (25) | 0.004 |
| Más de 50,000 | 7 (35) | 13 (65) | |
| Menos de 100,000 | 33 (77.1) | 13 (28.3) | 0.005 |
| Más de 100,000 | 4 (28.6) | 10 (71.4) | |
| Inmunofenotipo B o T | | | |
| B | 34 (61.8) | 21 (38.2) | 0.642 |
| T | 3 (60.0) | 2(40.0) | |
| Respuesta a la ventana | | | |
| Buena | 28 (63.6) | 16 (36.4) | 0.409 |
| Pobre | 9 (56.2) | 7 (43.8) | |

De los factores de riesgo que se asocian a mortalidad se muestran en la tabla IV. con diferencia estadísticamente significativa fue para el sexo femenino (45.2%) ($p=0.0592$), el grupo de 10 a 15 años de edad (53.3%) ($p=0.036$), los que tienen más de 100,000 leucocitos (71.4%) ($p=0.025$).

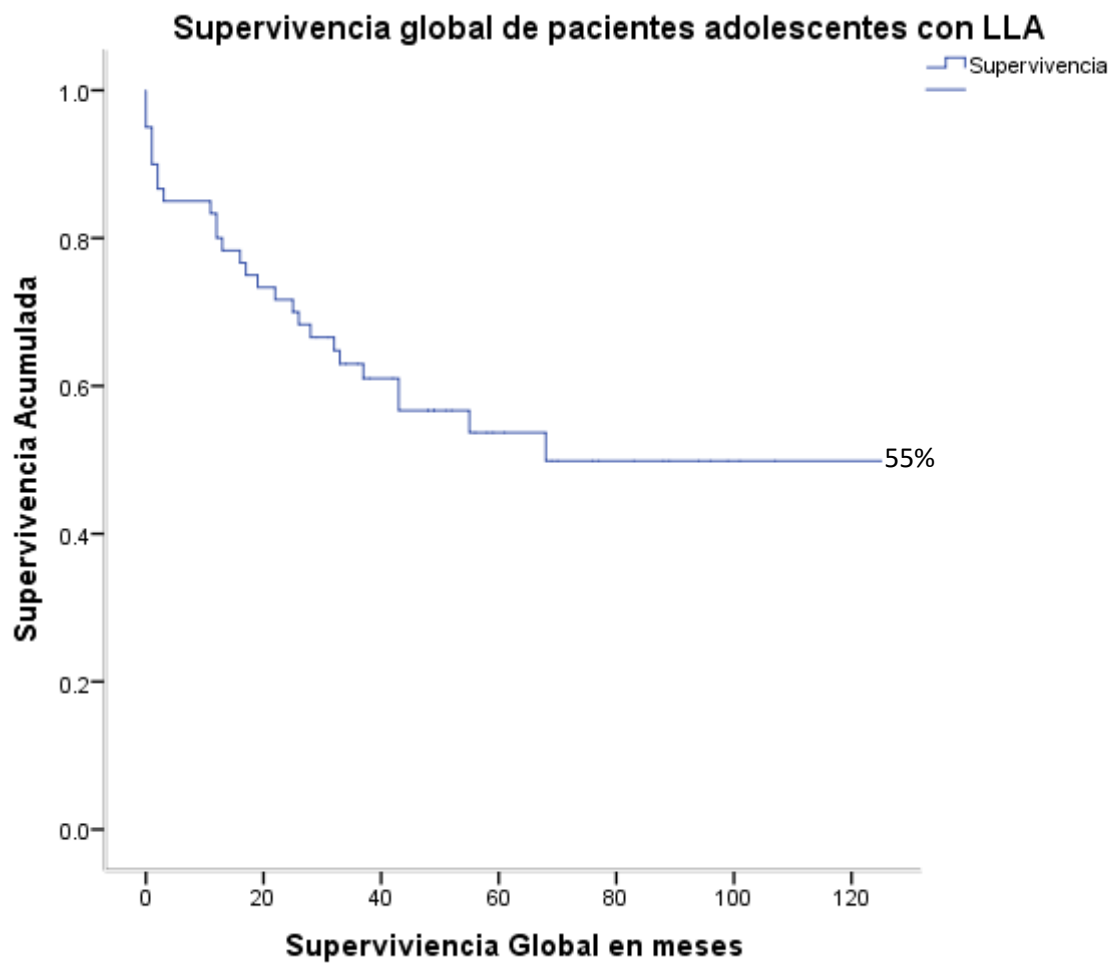
Tabla IV: Factor de riesgo de mortalidad

| Variable | Vivos Frecuencia (%) | Fallecidos Frecuencia (%) | p |
|-----------------------|----------------------|---------------------------|--------|
| Sexo | | | |
| Masculino | 16 (55.2) | 13 (44.8) | 0.0592 |
| Femenino | 17 (54.8) | 14 (45.2) | |
| Grupos de edad | | | |
| 10 a 15 años | 21 (46.7) | 24 (53.3) | 0.036 |
| 15.1 a 18 años | 12 (80) | 3(20) | |

| Grupos de leucocitos | | | |
|-------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Menor de 50,000 | 25 (62.5) | 15 (37.5) | 0.084 |
| Más de 50,000 | 8 (40) | 12(60) | |
| Menos de 100,000 | | | |
| Más de 100,000 | 4 (28.6) | 10 (71.4) | 0.025 |
| Inmunofenotipo B o T | | | |
| B | 30 (54.5) | 25 (45.5) | 0.596 |
| T | 3 (60.0) | 2 (40.0) | |
| Respuesta a la ventana | | | |
| Buena | 24 (54.5) | 20 (45.5) | 0.571 |
| Pobre | 9 (56.2) | 7(43.8) | |

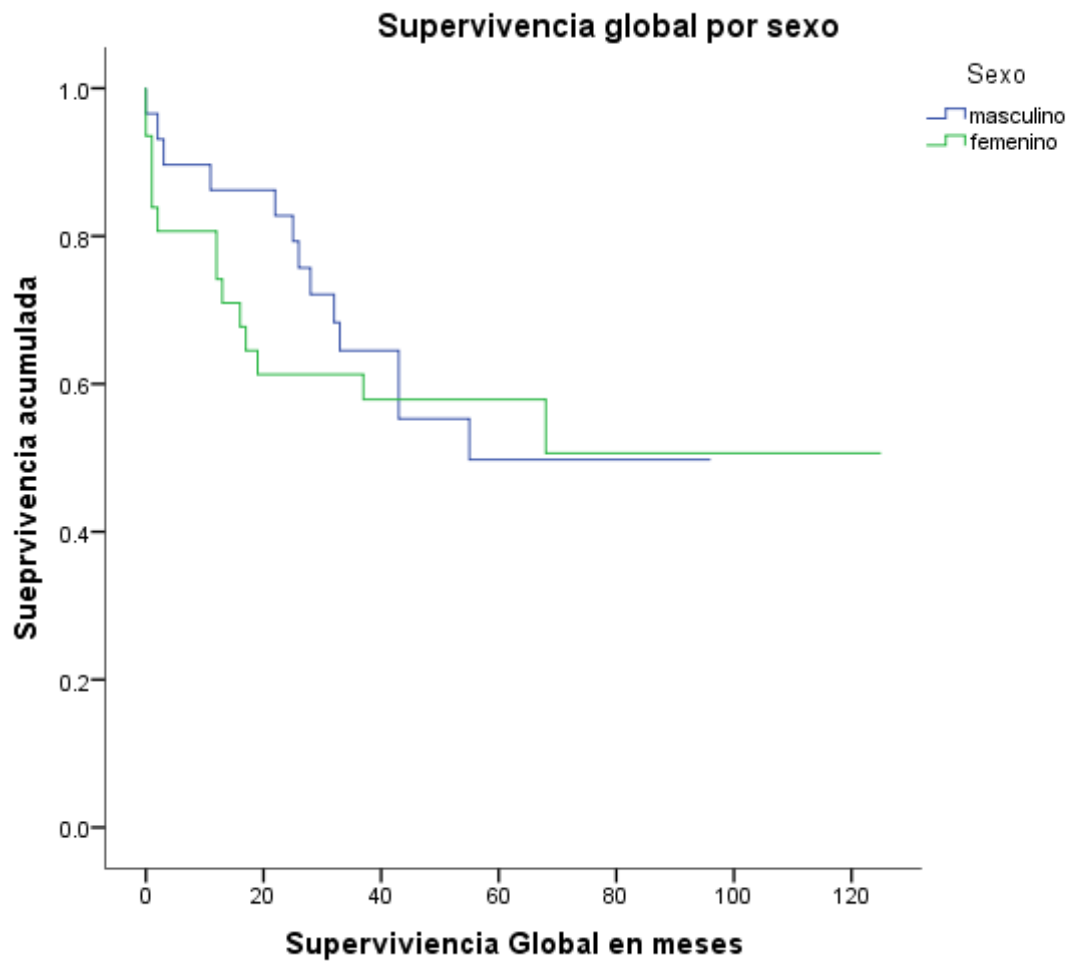
En la figura I. Se muestra la supervivencia global de toda la población de estudio, que fue de 55%, con un promedio de seguimiento de 28 meses.

Figura I.



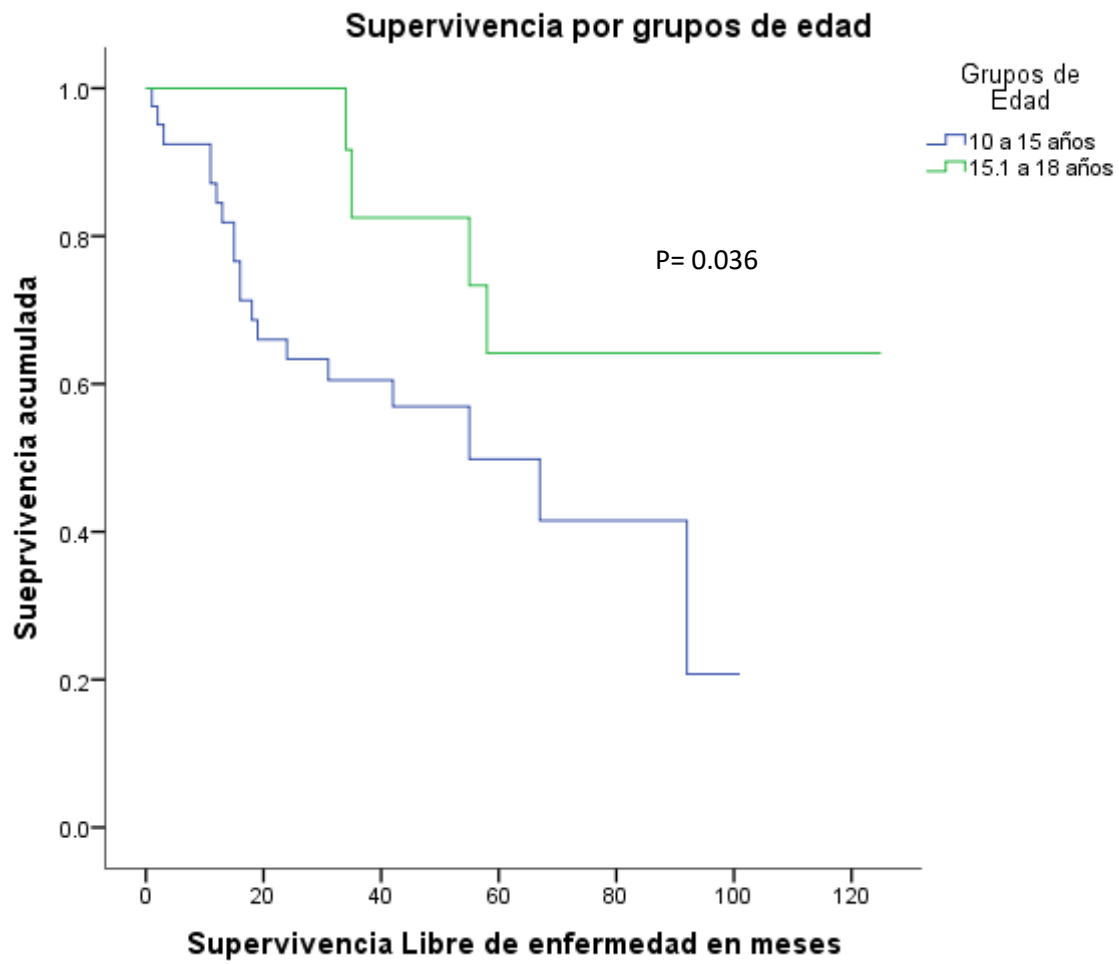
En la figura II se muestra la supervivencia por sexo la cual fue similar sin diferencia estadística.

Figura II.



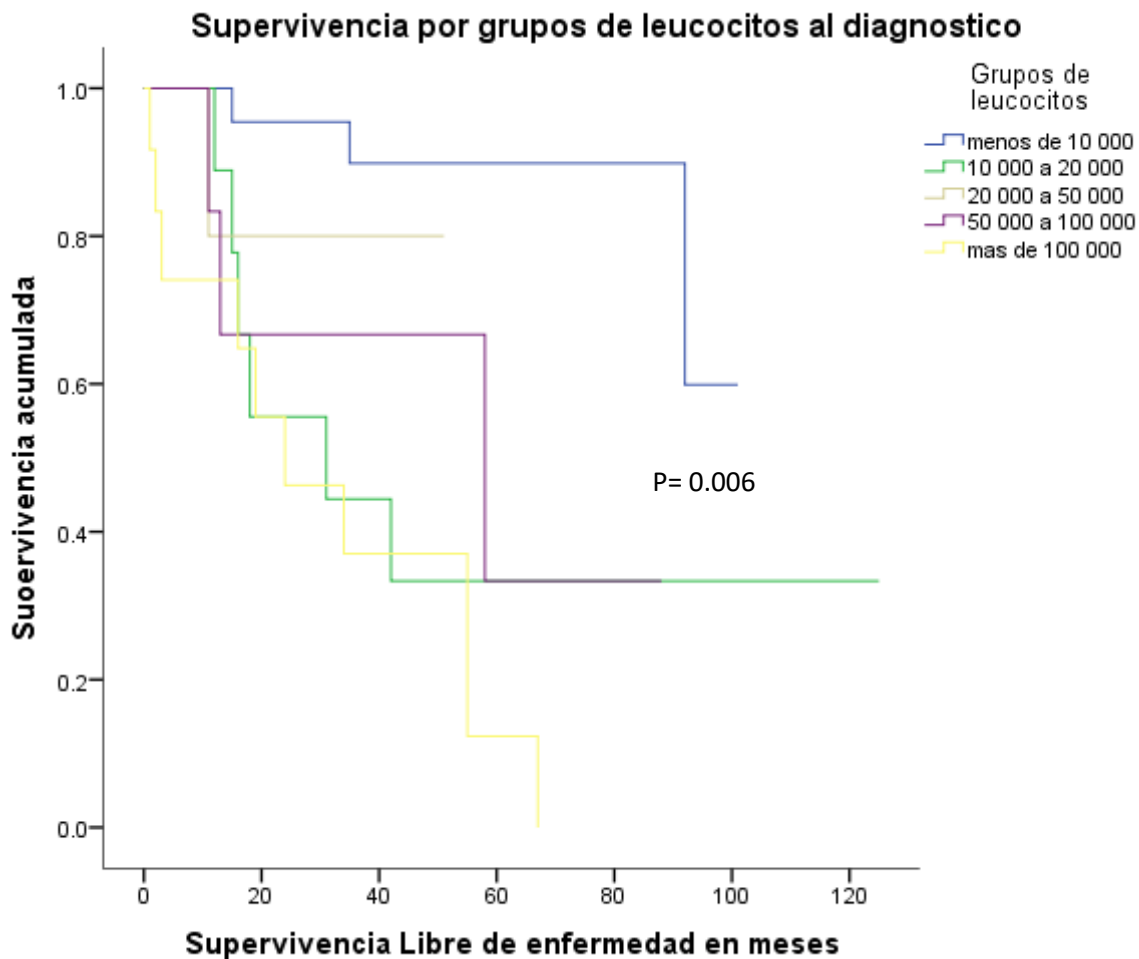
En la figura III se muestra la supervivencia de los dos grupos de edad, con menor supervivencia para el grupo entre 10 y 15 años, estadísticamente significativo.

Figura III



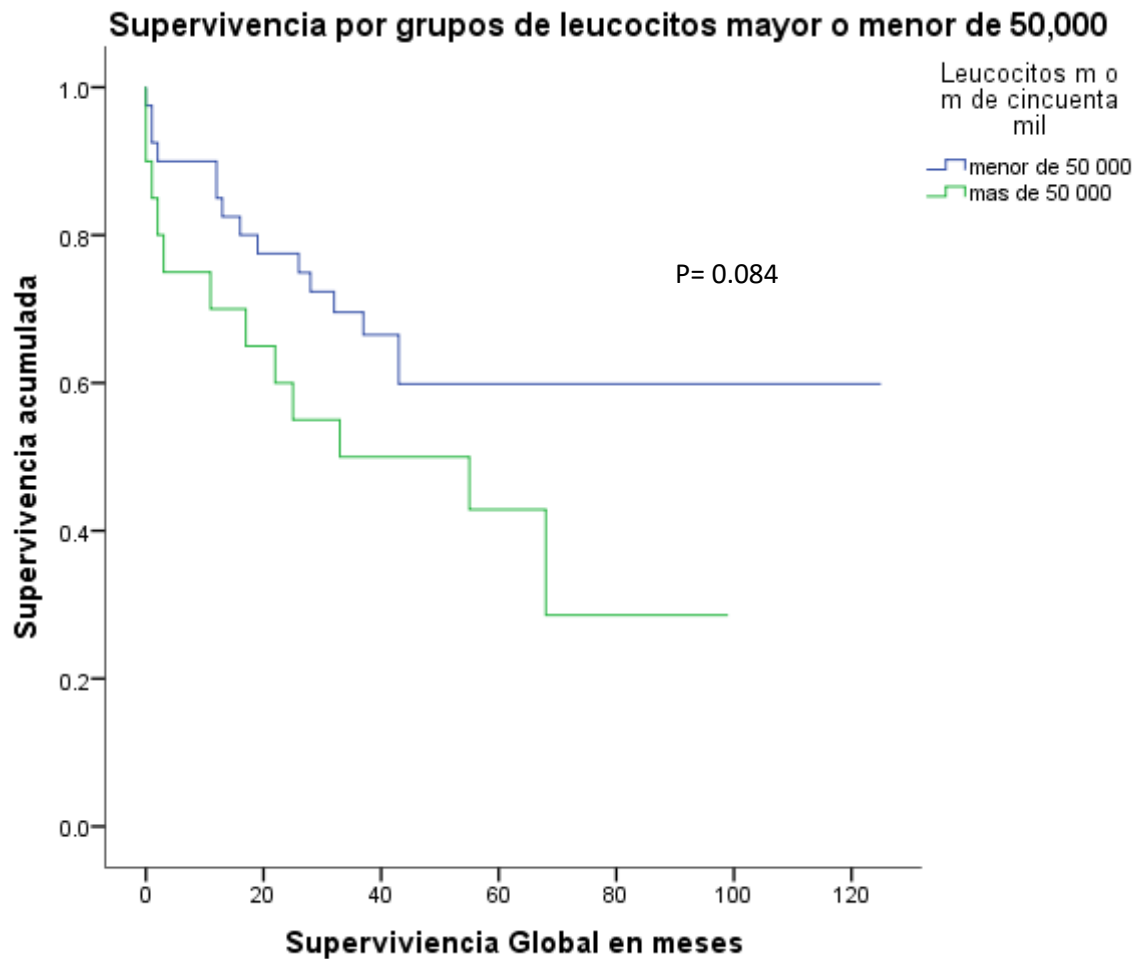
En la figura IV se muestra la supervivencia por cantidad de leucocitos al diagnóstico, siendo mayor la mortalidad en el grupo de más de 100,000 leucos al diagnóstico, seguida del grupo de 50 a 100,000 leucos al diagnóstico, comparado con el grupo de menos de 10,000 leucocitos al diagnóstico, siendo estadísticamente significativo.

Figura IV.



En la figura V se muestra la supervivencia de los pacientes con más de 50,000 y menos de 50,000 leucocitos al diagnóstico, sin encontrarse estadísticamente significativa.

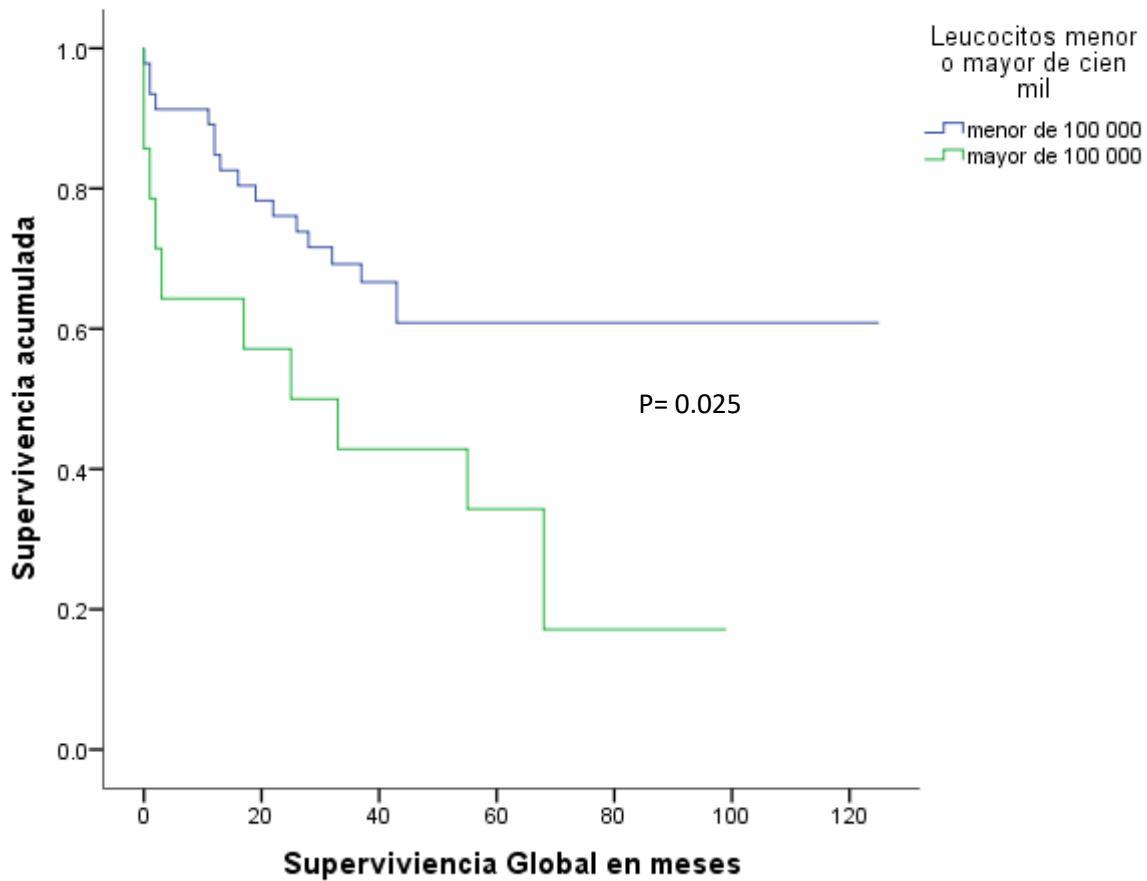
Figura V



En la figura VI se muestra la supervivencia asociada a más de 100,000 leucocitos al diagnóstico y menos de 100,000 leucocitos al diagnóstico, siendo mayor la mortalidad en los que presentaron más de 100,000 leucos al diagnóstico, siendo estadísticamente significativo.

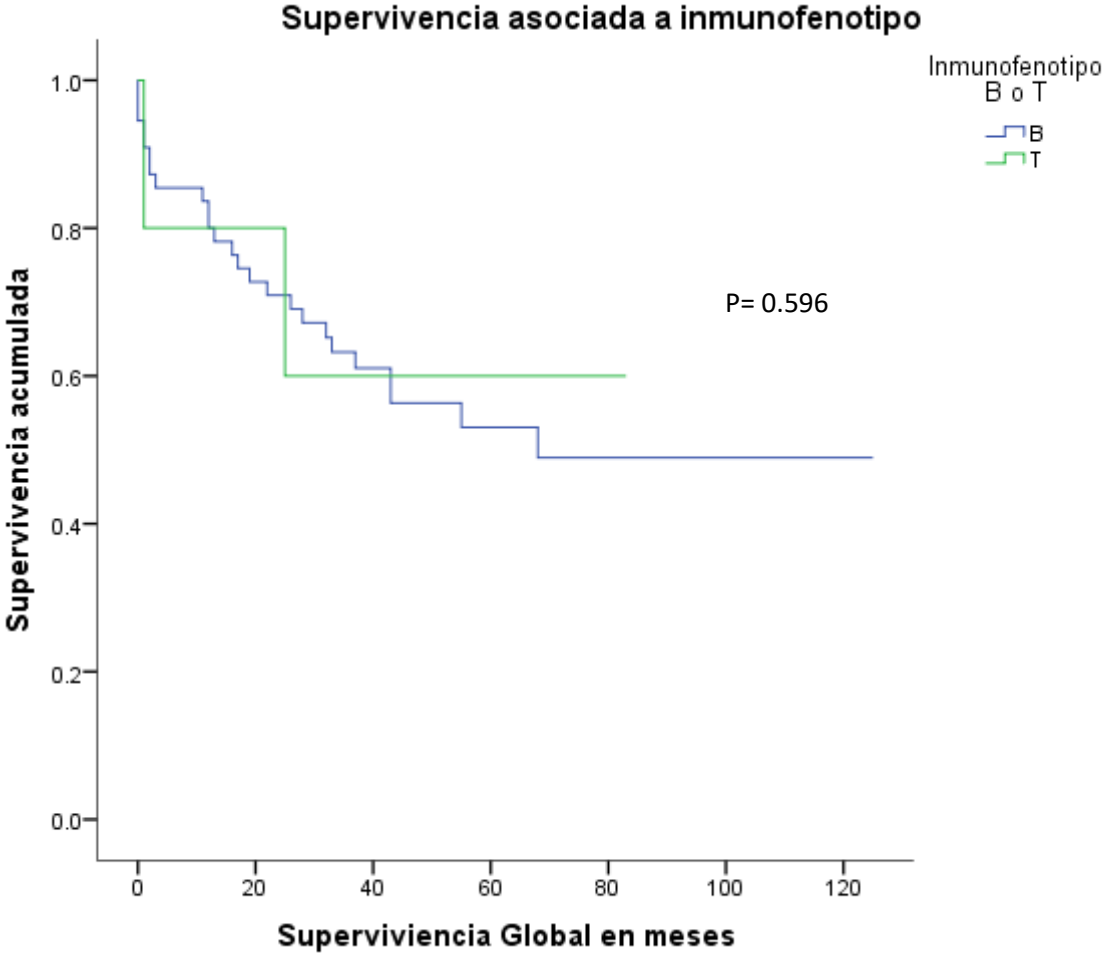
Figura VI

Supervivencia asociada a leucocitos menor de 100,000 o mayor de 100,000 al diagnóstico



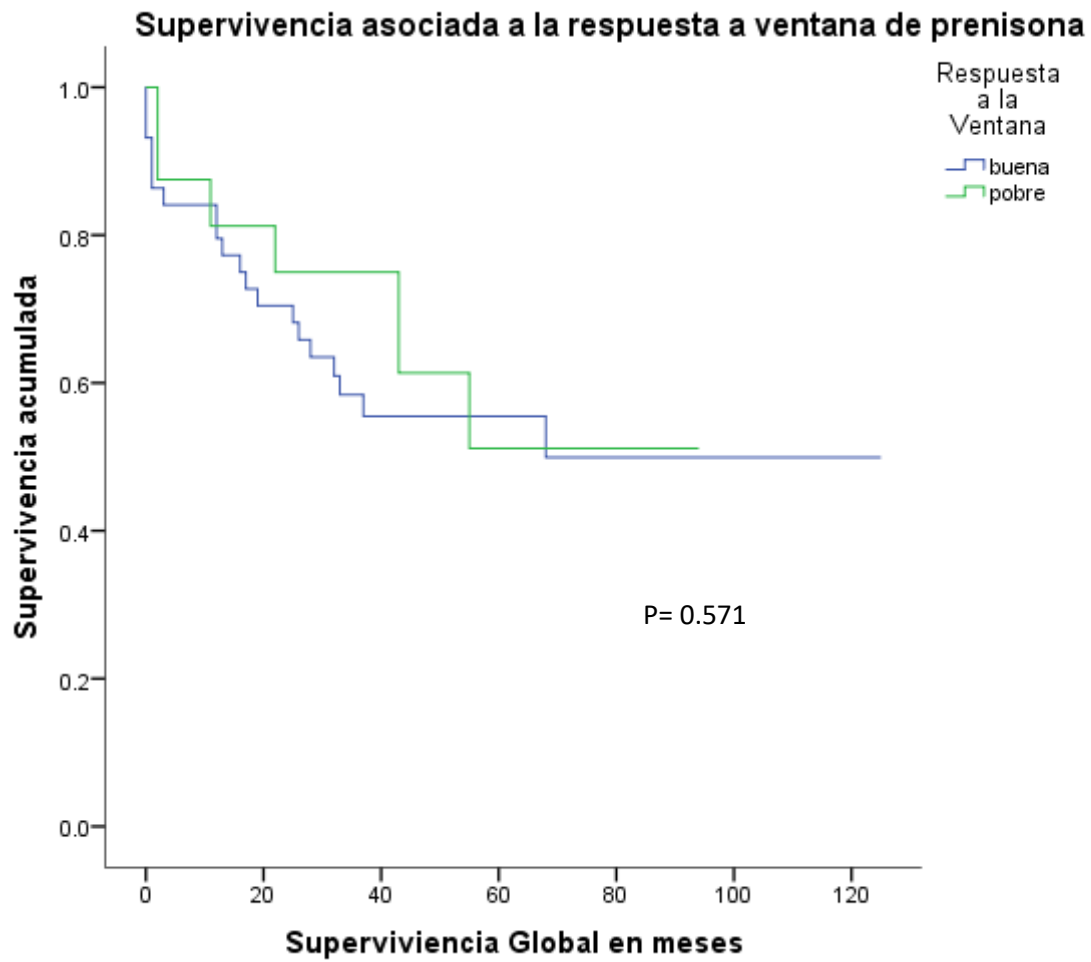
En la figura VII se muestra la supervivencia asociada a inmuno fenotipo, no siendo estadísticamente significativa para B o T.

Figura VII.



En la figura VIII se muestra, la supervivencia asociada a la respuesta a la ventana de prednisona, no siendo estadísticamente significativa para buena o mala respuesta a la ventana de prednisona.

Figura VIII.



DISCUSIÓN:

Se incluyó a 60 pacientes entre 10 y 18 años, Alcanzando una supervivencia global de 55% y mortalidad del 45%, de los cuales el 48.4% corresponde a hombres y el 51.6% corresponde al sexo femenino, encontrando al sexo como variable no significativa de supervivencia, se dividió a los pacientes en grupos de 10 a 15 años (75%) y de 15.1 a 18 años (25%), del total de ellos el 38.3% presentó recaídas, y mortalidad del 53.3% en el grupo de 10 a 15 años y el 20% en el grupo de 15.1 a 18 años, sin diferencia estadística significativa.

En cuanto al número de leucocitos presentaron mayor mortalidad (56.5%) aquellos con más de 50,000 al momento del diagnóstico. Y aún más evidente con el grupo de leucocitos mayores de 100,000 al momento del diagnóstico, con una mortalidad del 71.5% ($p=0.019$) con significancia estadística

La clasificación FAB frecuente fue L-1 con 76.7% y el Inmunofenotipo B con 91.7% sobre el T de 8.3%. Los rearrreglos génicos más frecuentes fueron E2A/PBX1 y BCR/ABL1 en 5% cada uno, relacionados con buena respuesta a tratamiento y mal pronóstico respectivamente, y sin detectar hasta en el 85% de la población, sin embargo, no contamos con 3.3% de los rearrreglos, que corresponden a 2 pacientes de corta evolución, menor a un mes, de los que no fue posible obtener Inmunofenotipo. Dentro de la respuesta a la ventana esteroidea, no hubo diferencia significativa respecto a la mortalidad, encontrándose una mortalidad del 45.5% y 43.8% en la buena respuesta y la pobre respuesta a ventana esteroidea, respectivamente, $p=0.571$.

Al comparar los resultados de la población de estudio con el de otras unidades como un estudio realizado en el ISSSTE Centro Médico Nacional 20 de Noviembre donde se encuentra una incidencia de 2:1 con preferencia sobre el sexo masculino, sin embargo en el realizado en el hospital de Niñez Oaxaqueña encontramos una incidencia similar con 50.6% de mujeres, en un periodo similar de 5 años, mientras que el estudio realizado en 2015 en el Centro Médico Nacional la Raza a cargo de Jimenez-Hernandez y cols, En 302 pacientes reportan una frecuencia de 53.3% en pacientes masculinos, Al comparar infiltración extramedular inicial, en el presente estudio de los 60 pacientes 8.3%, comparado con el estudio del CMN 20 de Noviembre donde cuentan con 3 casos de infiltración en mediastino y uno en retina. El hospital de la Niñez Oaxaqueña reporta 3 infiltraciones a sistema nervioso central, o el del CMN La Raza quienes reportan 2.6% de infiltración inicial a sistema nervioso central y 1.3% a testículo, el 100% de nuestros pacientes de estudio se encuentra en alto riesgo por edad, por ser mayores de 10 años, y aquellos en el grupo de 10 a 15 años triplican a los de 15 a 18 años, siendo esta una característica no estudiada en los otros estudios ya mencionados. En cuanto al número de leucocitos al diagnóstico, un alto porcentaje (23.3%) con más de 100,000/ μ L, siendo un fuerte predictor de mortalidad, similar a los reportado por Jiménez-Hernández y cols.

En cuanto a la clasificación FAB la más común fue L-1, con 76.7% mientras que en CMN La raza ésta no fue reportada, en el ISSSTe 20 de noviembre la más común fue L-2 en un 59% de los pacientes, en el Hospital de la niñez Oaxaqueña encontramos en 84.4% para L-1, en cuanto a rearreglos génicos, no obtuvieron ser comparados debido a que los 3 estudios del comparativo no cuentan con resultados reportados. Por limitaciones propias de nuestro centro no contamos con cariotipo de nuestros pacientes, encontrando que en estudios como el realizado en 2016 en Centro Médico Nacional 20 de noviembre el más común es la hiperdiploidia, sin embargo, este mismo no fue realizado en un tercio de sus pacientes. Mientras que en el hospital de la niñez oaxaqueña, no contamos con datos para contrastar, así como en CMN La raza. En cuanto a la respuesta a la ventana con prednisona, contamos con un porcentaje similar a CMN La raza el único estudio donde se reporta el mismo con 80.1% con buena respuesta versus 73.3% en nuestra unidad hospitalaria, mientras que para finalizar la mortalidad global fue del 45% en nuestro centro en comparación con el 36.1% reportado en CMN La raza, no siendo reportado en los otros estudios evaluados.

CONCLUSIONES:

1. Se acepta la hipótesis planteada donde la cuenta de leucocitos mayor a 50,000/ μ L y principalmente mayor a 100 000/ μ L al diagnóstico son fuertes predictores de recaída
2. De igual forma la cuenta de leucocitos mayor de 50 000/ μ L y sobre todo mayor de 100 000 son fuertes predictores de mortalidad
3. Con supervivencia global de los pacientes con leucocitos mayor a 100 000/ μ L fue menor de 20%
4. La cuenta de leucocitos al diagnóstico tiene un gran valor pronóstico, por su asociación con ciertas alteraciones cromosómicas de pobre pronóstico cuando son mayores a 50 000/ μ L o 100 000/ μ L

RECOMENDACIONES: La leucemia linfoblástica aguda en adolescentes, actualmente mantiene una mortalidad elevada, si se le compara a nivel internacional, actualmente en México contamos con una supervivencia de entre 50 a 70% aproximadamente dependiendo del centro donde haya sido realizada, siendo significativo para esto como causa agregada a la edad, que de por sí representa un alto riesgo, el número de leucocitos iniciales al diagnóstico, así como el linaje de las mismas, consideramos que faltan aún más reportes de estudios tanto de los diferentes centros a nivel nacional donde se atienden a pacientes con cáncer como multicéntricos, y la unificación de los reportes para poder llevar a cabo estrategias de tratamiento más adecuadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1) Lopez-Hernandez et all. *Destino a largo plazo de adolescentes y adultos jóvenes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) de novo tratados con un protocolo de tipo pediátrico*. Gaceta Medica de México;152. 2016. Pp: 651-658
- 2) T Terwilliger y M Abdul-Hay. *Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update*. Blood Cancer Journal. 2017;7. Pp: 2-8
- 3) Guía de Práctica clínica. *Diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Linfoblástica aguda*. Secretaria de Salud. Mexico.2009
- 4) *Salud de la madre, el recién nacido, del niño y del adolescente*. Organización Mundial de La salud. Consultado en línea en:
https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/es/ el 09.01.18
- 5) Layton-Tovar. *Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares*. Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad Autónoma del Estado de México. Elsevier. Medicina e Investigación. 2014. Pp: 85-91
- 6) Boissel N., Baruchel A. *Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescent and Young Adults: Treat as Adults or as Children?*. Hématologie et Immunologie Pédiatrique. Francia.2018. pp: 1-27
- 7) Rytting M. et all. *Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults*. American Cancer Society. EEUU. 2017. Pp:1-6
- 8) Lustosa de Sousa D. et all. *Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival*. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia ;37(4). Elsevier 2015. Pp:223–229
- 9) Ibrahim, A., Ali, A., & Mohammed, M. M. *Outcome of Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated by Pediatrics versus Adults Protocols*. *Advances in Hematology*, 2014, PP. 1–7
- 10) Orellana-Noia, V. M., & Douvas, M. G. *Recent Developments in Adolescent and Young Adult (AYA) Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 13(2). USA. 2018. Pp: 100–108.
- 11) Muffly L. et all. *Patterns of care and outcomes in adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia: a population-based study*. *Blood Advances*. x VOLUME 2, NUMBER 8. USA. 2018. pP. 895-903

- 12) Isakoff M., Levine S., McNeer J. *Challenges faced in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. Clinical Oncology in Adolescents and Young Adults.* 6. 2016. Pp: 11-20
- 13) Terwilliger T., Abdul-Hay M. *Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. : Blood Cancer Journal;* 7, e577. USA. 2017. Pp: 1-12
- 14) Litzow M, Kerderian S. *Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults – from genomics to the clinics. Clinical Oncology in Adolescents and Young Adults.* 2014. Pp:49-62
- 15) Jimenez Heernandez E. Et all. *Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01.* BioMed Research International. México.2015. Pp: 1-9