



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

**HOSPITAL DEL NIÑO Y DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA (DIF)
HIDALGO**

TEMA:

**“SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO Y EVOLUCIÓN EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN UN PERIODO
DE CINCO AÑOS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF”**

**QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO
PATRICIA GUADALUPE JURADO SERRANO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA

**DRA. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
PROFESORA TITULAR DEL PROGRAMA**

**DR. JULIO HERVEY SÁNCHEZ CRUZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO**

NUMERO DE CUENTA: 112105

PERIODO DE LA ESPECIALIDAD

2009-2013

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

MED. CIR. ESP. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD U.A.E.H.

DR. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE
MEDICINA DEL I.C.Sa.

DR. ERNESTO FRANCISCO GONZÁLEZ HERNÁNDEZ
COORDINADOR DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DRA. LOURDES CRISTINA CARRILLO ALARCÓN
CATEDRÁTICA TITULAR Y ASESORA EN METODOLOGÍA
DE LA INVESTIGACIÓN

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO D.I.F. HIDALGO

DR. MARCO ANTONIO ESCAMILLA ACOSTA
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF

DRA. GEORGINA ROMO HERNANDEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
PROFESORA TITULAR DEL PROGRAMA

DR. JULIO HERVEY SÁNCHEZ CRUZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF
ASESOR CLÍNICO Y METODOLOGICO

TITULO:
**“SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO Y EVOLUCIÓN EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN UN PERIODO
DE CINCO AÑOS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF”**

DEDICATORIA

**“DEDICADA A MI MADRE, A JUAN MI ESPOSO, RAFAEL MI HIJO, QUE SON
LA PRINCIPAL RAZÓN PARA SEGUIR ADELANTE EN TODOS MIS
PROYECTOS, Y A LOS NIÑOS QUE TANTA ENSEÑANZA ME DIERON”**

PRÓLOGO

En el ámbito mundial la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es responsable de una cuarta parte de todos los cánceres infantiles y el 72% de los casos de leucemia en la infancia, en México se ha venido incrementando durante los últimos años, mientras que para 1982 se reportaba una incidencia de LLA de 7 casos por millón de niños menores de 15 años, en 1991 la cifra llegó a cerca de 22 casos por millón y para el año 2000 fue reportada una incidencia de 44 casos por millón, siendo la principal neoplasia en el país, los datos conocidos del hospital del Niño DIF son similares.

Los estudios de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo se han utilizado para evaluar la efectividad de los protocolos de tratamiento quimioterapéuticos utilizados. El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda incluye normalmente quimioterapia administrada durante 2 o 3 años. Generalmente, hay ensayos clínicos disponibles con protocolos específicos diseñados tanto para niños con riesgo habitual como para aquellos con riesgo alto.

En el hospital del Niño DIF, Pachuca, resulta indispensable conocer la supervivencia libre de enfermedad con el fin de evaluar los protocolos quimioterapéuticos de atención utilizados en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, lo cual permitirá modificar los protocolos de atención con la finalidad de mejorar la supervivencia libre de enfermedad en este hospital.

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más común en niños, con una incidencia de 3 a 4 casos por 100.000 habitantes. En México es la principal neoplasia desde el primer año de vida hasta la adolescencia, situación similar a la reportada en otras partes del mundo, lo que no difiere en el Hospital del Niño DIF encontrando que el principal cáncer infantil de la institución fue leucemia (66%) del año 2005-2010. Para valorar la efectividad de los protocolos de tratamientos utilizados en LLA; se determina mediante curvas a largo plazo de supervivencia libre de enfermedad (SLE) que es el período que transcurre después de terminar un tratamiento para cáncer, durante el cual el paciente sobrevive sin signos o síntomas de la enfermedad. En el estudio St. Jude en LLA la SLE a 5 años fue de 88,7% para los pacientes de riesgo habitual y 73,8% para los pacientes de alto riesgo y 80,8% para ambos grupos, en el estudio Dana Farber Cancer Institute (DFCI) la SLE a 10 años por protocolo fue de $77,9 \pm 2,8\%$ (85-01), $74,2 \pm 2,3\%$ (87-01), $80,8 \pm 2,1\%$ (91-01) y $80,5 \pm 1,8\%$ (95-01). En Hospital del Niño DIF se desconoce la efectividad de los protocolos de tratamiento utilizados en LLA (St. Jude a y b, Dana Farber Cancer Institute, St. Jude Híbrido) ya que no se han realizado curvas de supervivencia libre de enfermedad para evaluar su efectividad.

Objetivo: Determinar la efectividad del tratamiento utilizado en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo y riesgo estándar, de enero del 2005 a diciembre del 2009 en el Hospital del niño DIF Hidalgo.

Material y Métodos: Se realizó una revisión de casos, las características del estudio fueron de tipo retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional. Se incluyó a la población pediátrica con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que ingresaron al servicio de oncología- hematología pediátrica del Hospital del Niño DIF de enero de 2005 a diciembre de 2009 y que recibieron tratamiento en este hospital durante este periodo de tiempo, con edad menor de 17 años 11 meses. Se utilizó el método no paramétrico para análisis de supervivencia de Kaplan Meier y el test de Long Rank.

Resultados: Se ingresaron al estudio 87 pacientes, de los cuales 65 cumplieron los criterios de inclusión. El 52.31% (n= 34) correspondieron al género masculino y 47.69% (n=31) al género femenino. La SLE con todos los protocolos a 48 meses fue de 20.7%(DE ± 15) ($p < 0.01$) Al realizar la comparación de los protocolos por medio del test logarítmico de Long-Rank (Mantel-Cox) no se encontró una diferencia significativa para evaluar cuál era el tratamiento quimioterapéutico más efectivo ($p < 0.692$). La supervivencia global en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda a 48 meses fue de 22.4%(DE ± 16.3) ($p < 0.01$) para los 65 pacientes, El protocolo St. Jude Híbrido representó el 80% de todos los protocolos utilizados; se analizaron 100% (n=52) pacientes de los cuales la SLE a 48 meses fue de 17.7% (DE ± 13.3). La SLE a 48 meses para los pacientes de riesgo alto fue de 10.4% (DE ± 9.1). La SLE a 48 meses para los

pacientes de riesgo bajo fue de 33.8% (DE \pm 15.5) Lo que demuestra que nuestros tratamientos quimioterapéuticos no son efectivos.

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in children, with an incidence of 3-4 cases per 100,000 populations. In Mexico is the leading malignancy since the first year of life through adolescence, this situation has been reported in other parts of the world which is no different in the Children's Hospital DIF finding that main childhood cancer in the institution was leukemia (66%) in the 2005-2010 years. To evaluate the effectiveness of treatment protocols used in ALL; It is determined by long-term disease-free survival (DFS) curves, which is the period of time after completing cancer treatment, during which the patient survives without symptoms or signs of disease. In the St Jude's study of LLA the DFS after 5 years was 88.7% in patients with normal risk and 73.8% for those with high-risk and 80.8% for both groups, the Dana Farber Cancer Institute (DFCI) study 10-year DFS was 77.9 per protocol \pm 2.8% (85-01), 74.2 \pm 2.3% (87-01), 80.8 \pm 2.1% (91-01) and 80.5 \pm 1.8% (95-01). In the Children's Hospital DIF it is unknown the effectiveness of the ALL treatments (St Jude b, Dana Farber Cancer Institute, St Jude hybrid) because there are not any DFS curves to to evaluate its effectiveness.

Objective: To determine the effectiveness of the treatment used in pediatric patients diagnosed with high risk and standard risk acute lymphoblastic leukemia, since January 2005 to December 2009 at the Children's Hospital DIF Hidalgo.

Material and Methods: A review of cases, study characteristics were retrospective, longitudinal, descriptive and observational. We included the pediatric population diagnosed with acute lymphoblastic leukemia who was admitted to the pediatric oncology-hematology DIF Children's Hospital January 2005 to December 2009 and who was treated in this hospital during this period of time, with younger age 17 years 11 months. We used the nonparametric method for analysis of Kaplan Meier and log-rank test.

Results: 87 patients entered the study, of which 65 met the inclusion criteria. The 52.31% (n = 34) were masculine and 47.69% (n = 31) the female gender. The DFS with all protocols at 48 months was 20.7% (SD \pm 15) (p = <0.01) When comparing the test protocols through logarithmic Long-Rank (Mantel-Cox) no difference was found meaningful to assess what the most effective chemotherapeutic treatment (p = <0.692). Overall survival in patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia at 48 months was 22.4% (SD \pm 16.3) (p = <0.01) for 65 patients, St. Jude Hybrid protocol represented 80% of all the protocols used, has been analyzed 100% (n = 52) patients of the DFS for 48 months was 17.7% (SD \pm 13.3). The DFS for 48 months for high-risk patients was 10.4% (SD \pm 9.1). The DFS for 48 months for low-risk patients was 33.8% (SD \pm 15.5). This shows that our treatments are not effective chemotherapeutic.

INDICE GENERAL

CONTENIDO	PAGINAS
HOJA DE FIRMAS	I
TITULO	II
DEDICATORIA	III
PRÓLOGO	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
ÍNDICE GENERAL	VII
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	VIII
INTRODUCCIÓN	1
QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN	6
TRATAMIENTO DE SITIOS SANTUARIO (SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, TESTÍCULOS)	7
TRATAMIENTO CONSOLIDACIÓN	10
MANTENIMIENTO.	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVO GENERAL	15
HIPÓTESIS	16
METODOLOGÍA	17
PLAN DE ANÁLISIS	19
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	37
ANEXO I	40

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

CONTENIDO	PAGINA
FIGURA 1 PORCENTAJE DE DISTRIBUCION POR GÉNERO DE LOS 65 PACIENTES CON LLA	21
FIGURA 2 INMUNOFENOTIPO POR GÉNERO	22
FIGURA 3 CUENTA LEUCOCITARIA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO POR GENERO	23
FIGURA 4 .ESTRATIFICACION DE RIESGO POR GÉNERO	24
FIGURA 5 ESTATUS DEL PACIENTE GENERAL (CON TODOS PROTOCOLOS)	24
FIGURA 6 PORCENTAJE DE PACIENTES EN VIGILANCIA Y CON RECAIDA POR GENERO CON DIAGNOSTICO DE LLA	25
FIGURA 7 PORCENTAJE DE PACIENTES VIVOS Y FALLECIDOS CON DIAGNOSTICO DE LLA	25
FIGURA 8 MORTALIDAD POR GENERO	26
FIGURA 9 MORTALIDAD POR ESTRATIFICACION DE RIESGO	26
FIGURA 10 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD CON TODOS LOS PROTOCOLOS EN PACIENTES CON LLA	27
FIGURA 11 SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LLA	29
FIGURA 12 SLE PROTOCOLO ST JUDE HIBRIDO PACIENTES CON LLA DE RIESGO ALTO	29
FIGURA 13 SUPERVIVENCIA GLOBAL PROTOCOLO ST JUDE HIBRIDO PACIENTES CON LLA DE RIESGO ALTO	29
FIGURA 14 SLE PROTOCOLO ST JUDE HIBRIDO PACIENTES CON LLA DE RIESGO HABITUAL	30
FIGURA 15 SUPERVIVENCIA GLOBAL PROTOCOLO ST JUDE HIBRIDO PACIENTES CON LLA DE RIESGO HABITUAL	30
FIGURA 16 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD POR PROTOCOLO EN PACIENTES CON LLA	31
FIGURA 17 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD POR RIESGO EN PACIENTES CON LLA	33
TABLA 1 DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD	22

INTRODUCCION

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un trastorno hematológico en el que existe un desorden en la proliferación de células precursoras inmaduras y poco diferenciadas que se acumulan en medula ósea y sangre periférica; la falla en los reguladores negativos para el crecimiento clonar induce una proliferación de estas células en la medula ósea, invadiendo el microambiente hematopoyético, desplazando elementos de la sangre normal infiltrando órganos y tejidos. La LLA es la neoplasia maligna más común en niños, con una incidencia de 3 a 4 casos por 100.000 habitantes. En México es la principal neoplasia desde el primer año de vida hasta la adolescencia, situación similar a la reportada en otras partes del mundo.¹

Existen diferencias geográficas en países subdesarrollados tal como se ha observado en el norte de África y Oriente Medio en donde predomina la LLA de estirpe T y el linfoma; así mismo se ha observado un pico máximo de la enfermedad entre los 2 y los 5 años de edad con una tasa promedio de 3 a 5 casos por 100.000 habitantes. En México la prevalencia no es distinta, siendo el centro del país la región geográfica más afectada. La incidencia de LLA es más común en caucásicos en comparación con afroamericanos, la tasa ajustada por etnia es de 1.5 por 100.000 habitantes en blancos, y 0.8 por 100.000 habitantes en negros, esto representa una diferencia por tasa ajustada del 53.3% . Las variaciones geográficas encontradas entre las diferentes razas se debe probablemente a diversos factores entre los que se incluye el nivel socioeconómico, la etnia y el grupo poblacional (rural y urbano) así mismo se ha encontrado que la LLA es más común entre varones que en mujeres con una relación (1.3-1).³⁻⁷

Hasta el día de hoy la LLA aguda es de origen desconocido, no obstante, se han empezado a dilucidar las bases genéticas para el desarrollo de la enfermedad así como las anomalías clínicas que pueden predisponer a esta enfermedad entre las que se incluye síndrome de Down y la Ataxia Telangiectasia. En diversos estudios han demostrado múltiples polimorfismos como el asociado a metabolismo del folato situación que incrementa el riesgo de desarrollar LLA. Otros factores adquiridos incluyen anomalías citogenéticas, infecciones y toxinas ambientales.⁸

Los factores ambientales se han analizado de estudios en poblaciones expuestas a las radiaciones emitidas por la bomba atómica (Nuevo México, Hiroshima, Nagasaki y Chernóbil) en quienes el desarrollo de LLA se incrementó notablemente, otras asociaciones se evaluaron por el grupo de cáncer y leucemia donde se analizó el impacto del tabaquismo en el desarrollo de leucemia, encontrando un incremento en el riesgo de LLA en fumadores mayores de 60 años,[Odds ratio(OR)]; 95% intervalo de confianza (0.97-11.9). Otros factores involucrados en la leucemogénesis que han sido demostrados en animales de experimentación, pero no totalmente en humanos involucran el virus de Epstein Barr para leucemia de células b maduras y linfoma tipo Burkitt; por otra parte se ha observado que en los niños con inmunodeficiencia (Wiskott-Aldrich, hipogamaglobulinemia congénita, Ataxia –Telangiectasia) tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias linfoides, tal como sucede en la anemia de Fanconi en donde la fragilidad cromosómica incrementa el riesgo de LLA .⁸

Los avances en medicina en el último siglo han traído notables avances en medicina, desde el advenimiento de los grupos sanguíneos por Karl Landsteiner, hasta el descubrimiento del complemento y los estudios de sobrevida en cáncer han permitido reconocer el impacto de la terapia farmacológica y génica en medicina. Los estudios de niños y adolescentes donde se analizó la

sobrevivida en cáncer demostraron que un protocolo de atención farmacológica apropiado reducía la tasa de mortalidad hasta un 50% entre 1975-2006; del mismo modo los estudios de sobrevivida realizados en niños de 1 a 14 años demostraron un incremento paulatino en la sobrevivida entre 1975 y 2002 del 27.5%, y del 21.7% en mayores de 15 años en los últimos 30 años.⁹

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) es el período que transcurre después de terminar un tratamiento para cáncer, durante el cual el paciente sobrevive sin signos o síntomas de la enfermedad. La SLE es una manera de comprobar la eficacia de un tratamiento. La SLE en LLA resulta diferente entre los países desarrollados y en vías de desarrollo, como se ha observado hasta mediados de la década 2000-2010. El incremento de la SLE ha sido paulatino en los países desarrollados. La supervivencia entre los años 80 era alrededor de 40 a 65%; durante los noventa, entre 60 a 80%. Afortunadamente, en los últimos cinco años no ha disminuido a menos de 75% en la mayoría de los países. La disminución de los periodos entre la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global ha sido trascendental. En los países en vías desarrollo de Asia (India, China, Filipinas y Tailandia), se han informado SLE de entre 30 a 60% a cinco años. En Latinoamérica solo se encontraron dos reportes, Brasil y el Salvador encontrándose un SLE del 46 y 47% respectivamente.^{9,10}

El estudio St. Jude en leucemia linfoblástica aguda fue llevado a cabo en el hospital de investigación St. Jude Children's, fueron incluidos 247 pacientes de los cuales 117 fueron clasificados con riesgo habitual y 130 como riesgo alto. De los 247 pacientes, 242 (98%) entraron en remisión completa (99% del grupo de riesgo habitual y 97% del grupo de alto riesgo). Solo 5 pacientes no lograron la remisión completa, dos de los que tenían leucemia refractaria (una de células T y el otro cromosoma Filadelfia positivo), 2 fallecieron por infección micótica (candidiasis y aspergilosis), y 1 falleció de hemorragia cerebral. La supervivencia libre de enfermedad en ambos grupos a 5 años fue del 80,8% para los 247 pacientes, 88,7% para los pacientes de riesgo habitual y 73,8% para los pacientes de alto riesgo.¹¹

El estudio Dana Farber Cancer Institute (DFCI) en Leucemia Linfoblástica Aguda ha llevado a cabo ensayos clínicos en varias instituciones (Children's Hospital Boston, San Jorge Children's Hospital, Hospital Sainte Justine, Morgan Stanley Children's Hospital of New York Presbyterian, Centre Hospitalier U. de Quebec, Hasbro Children's Hospital) desde 1981. La columna vertebral del tratamiento ha incluido 20-30 semanas consecutivas de asparaginasa durante la fase de intensificación y vincristina / corticosteroide durante la fase de mantenimiento. Entre 1985 y 2000, 1457 niños de entre 0-18 años fueron tratados en cuatro protocolos consecutivos: 85-01 (1985-1987), 87-01 (1987-1991), 91-01 (1991-1995) y 95-01 (1996-2000). La supervivencia libre de enfermedad a 10 años por protocolo fue de $77,9 \pm 2,8\%$ (85-01), $74,2 \pm 2,3\%$ (87-01), $80,8 \pm 2,1\%$ (91-01) y $80,5 \pm 1,8\%$ (95-01). Aproximadamente el 82% de los pacientes tratados en la década de 1980 y el 88% tratados en la década de 1990 eran supervivientes a largo plazo. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (SG) fueron significativamente mayores en los pacientes tratados en la década de 1990 en comparación con la de 1980 ($P \frac{1}{4} 0,05$ y $0,01$, respectivamente). En los dos protocolos llevados a cabo en la década de 1990, la supervivencia libre de enfermedad fue de 79-85% en el caso de las células T y los pacientes de 75-78% para adolescentes (edad 10-18 años).¹²

En México uno de los estudios que evaluaron la SLE en LLA fue el estudio "Leucemia en niños mexicanos versus mexicano-americanos" realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo

comprendido entre 1990 y 1995, Se estudiaron a 119 pacientes, solo se incluyeron pacientes de riesgo estándar. El tratamiento utilizado fue el protocolo para LLA del Grupo de Oncología Pediátrica (POG). Los resultados encontrados en este estudio fueron los siguientes: los 94 pacientes con marcador CD10 positivo tenían una supervivencia libre de eventos de 78% a los 60 meses, mientras que para los 25 pacientes con CD10 negativo, la supervivencia fue de 71% a los 60 meses. Para ambos grupos la supervivencia libre de enfermedad fue de 74%. La conclusión del estudio fue que las cuestiones culturales, socioeconómicas y educativas son los más factores más importantes que interfieren en el pronóstico final de los niños con LLA en nuestro país. Uno de los puntos más importantes que se analizaron en el estudio es que en México, no se tiene ninguna referencia entre los niños de nivel socioeconómico medio o alto para permitir la comparación de los resultados del tratamiento con los de los niños blancos americanos.¹⁻³

En el Hospital del Niño DIF se inició el servicio de hematología-oncología en el año 2003 para dar tratamiento a los niños con cáncer, el programa de leucemia inició ese mismo año, siendo este nosocomio un centro de referencia estatal para las enfermedades oncológicas. El programa de tratamiento para niños con cáncer fue certificado en el año 2005 y recertificado en el mes de mayo del año 2012. ¹³

Se realizó una revisión por parte del servicio de Hematología-oncología del Hospital del Niño DIF de la incidencia de cáncer del año 2005-2010, encontrando que el principal cáncer infantil de la institución fue la leucemia (66%). Al analizar los estudios poblacionales a nivel mundial se encontró una prevalencia global para la enfermedad del 31%, es decir la mitad de lo reportado en nuestra institución, esta situación resulta de gran importancia ya que permite entender la trascendencia de estudiar la enfermedad en nuestro hospital, con la finalidad de mejorar las condiciones de atención de nuestros pacientes. ¹³

Se analizaron registros del seguro popular del Hospital del Niño DIF del año 2005-2009 donde se reportan 87 pacientes con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. En el 2005 se registraron 7 pacientes de los cuales fallecieron 6 pacientes, en el 2006 se registraron 20 pacientes de los cuales fallecieron 11 pacientes, en el año 2007 se registraron 15 pacientes de los cuales fallecieron 8 pacientes, en el año 2008 se registraron 18 pacientes de los cuales fallecieron 9 pacientes, en el año 2009 se registraron 27 pacientes de los cuales fallecieron 12 pacientes. Se desconoce un registro de causas de muerte; solo se tienen en los archivos de investigación un estudio donde evaluaron las características demográficas y epidemiológicas de LLA en un periodo del 2003 al 2009, donde se encontró una mortalidad del 50%, solamente se evaluó a la población en la fase de tratamiento de inducción a la remisión y se obtuvieron los siguientes resultados: el 50% de su población falleció y como causa principal de muerte fue asociado a procesos infecciosos en un 67.5%; en este estudio no se evaluó la supervivencia libre de enfermedad ni efectividad de tratamiento.^{13 -14}

Los protocolos de tratamiento utilizados en el manejo de LLA en el Hospital del Niño DIF son los siguientes: Protocolo St. Jude Híbrido (este protocolo es una mezcla entre el protocolo St. Jude y el protocolo del Dr. Rogelio Paredes de INP) en este protocolo no se realiza evaluación de ventana esteroidea (la cual forma parte como factor pronóstico en supervivencia), la fase de inducción a la remisión se utilizan 4 drogas (l-asparaginasa, doxorubicina, prednisona y vincristina), la fase de consolidación se realiza de manera prolongada (6-12 meses) y se utiliza metotrexate a altas dosis,

como profilaxis a SNC y tratamiento presintomático a SNC se utilizan de 3-10 terapias intratecales, se realizan seudoreinducciones cada 4 a 5 meses hasta completar 2 años a 2 años y medio, se realiza evaluación con aspirado de médula ósea para enviar de los pacientes a la fase de vigilancia del tratamiento. También se ha utilizado el protocolo St. Jude XIIIa para pacientes de riesgo estándar y el Protocolo St. Jude XIIIb para pacientes de riesgo alto, en otros pacientes se utilizó el Protocolo Dana Farber Cancer Institute de todos ellos desconoce su efectividad comparándolos con curvas de supervivencia.¹³

Uno de los factores más importantes en el tratamiento de la LLA es la adecuada clasificación de la enfermedad; para ello el oncólogo requiere ponderar las características de la población como sexo, edad de presentación, inmunofenotipo, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). En la mayoría de los estudios realizados se observó que las mujeres tienen mejor pronóstico que los varones de tal manera que el sexo es uno de los valores independientes para el pronóstico de la enfermedad; así mismo se observó que el inmunofenotipo influye en el pronóstico de la enfermedad siendo el de peor pronóstico el asociado a células T. El recuento inicial de leucocitos y edad son las dos características más aceptadas como factores pronósticos se considera mal pronóstico un recuento de leucocitos mayor a 50,000 cel. mm³, niños menores de 1 año y mayores de 10 años, trombocitopenia con infiltración a SNC y persistencia de blastos después de 14 días de tratamiento. Los lactantes con LLA tienen una mayor incidencia de anomalías cromosómicas que se asocian con un mal pronóstico, las anomalías estructurales del cromosoma 11 en particular la reorganización de la banda 11q23 en el gen MLL/ALL-1, es una anomalía observada con frecuencia. La anomalía cromosómica t(4:11) es particularmente común. Además de la mieloperoxidasa, las células leucémicas de los lactantes con LLA con frecuencia expresan otros marcadores mieloides (por ejemplo, CD15 positivo), lo que sugiere que en muchos niños la leucemia se presenta en un precursor de células pluripotenciales. Una interesante asociación entre el estado de citogenética y respuesta al tratamiento consiste en el metabolismo del metotrexate (MTX). Los linfoblastos hiperdiploides acumulan una mayor cantidad de MTX y poliglutamatos de MTX, tienen mayores tasas basales de apoptosis en comparación con las células leucémicas con menor ploidía y células normales estas características pueden contribuir a los mejores resultados observados en los pacientes con linfoblastos hiperdiploides. La raza es uno de los factores que más se ha analizado en el pronóstico de la enfermedad demostrando que negros, hispanos e indios americanos tienen peor pronóstico que americanos. Otro factor independiente es la carga celular la cual se evalúa por la presencia de enfermedad extramedular e involucra hepatomegalia y esplenomegalia y adenopatías.¹¹⁻¹³

El grupo de estudio BFM (Berlín-Frankfurt-Munster) ha utilizado una combinación del recuento leucocitario inicial con la hepatomegalia esplenomegalia para calcular el índice de factor de riesgo y poder estratificar de forma más adecuada el tratamiento, uno de los factores más importantes para el pronóstico de la enfermedad lo constituye la respuesta al tratamiento. Diversos estudios han demostrado que los pacientes que no logran una remisión completa en un periodo de inducción de 4 a 6 semanas tienen una tasa alta de recaída y un peor pronóstico, de tal manera que la inducción a la remisión durante los primeros 14 días es un predictor independiente de remisión completa y probabilidad de recaída durante los primeros 24 meses de tratamiento, así como el recuento de linfocitos absoluto, ambos factores sugieren el estado inmunológico del huésped y desempeñan un papel importante durante el control de la enfermedad y el resultado final; los pacientes con una reducción rápida de blastos a menos del 5% en un plazo de 7 a 14 días después del inicio de la

quimioterapia tienen un pronóstico favorable; por otra parte los pacientes con una reducción de blastos periféricos a menos de 1000 cel. mm³ después de una profase de inducción con prednisona y una dosis de metotrexate intratecal tienen mejor pronóstico que aquellos con respuesta precaria a la prednisona y que conservan una celularidad mayor a 1000 cel. mm³. Los pacientes con la presencia de blastos después de 7 días de iniciado el tratamiento quimioterapéutico tienen peor pronóstico que aquellos con buena respuesta en los primeros 7 días de tratamiento. Uno de los aspectos de la quimioterapia es que la mayor parte de los niños con LLA logran una remisión morfológica al primer mes de tratamiento. Los pacientes con alto riesgo de fracaso son aquellos con fenotipo de células T y los pacientes con LLA células B precursoras con recuento muy alto de leucocitos o cromosoma Filadelfia. En múltiples estudios se demostró que la enfermedad mínima residual (EMR) al final de la inducción es un factor pronóstico importante independiente, siendo de mal pronóstico un EMR alto al final de la inducción en cuyo caso se necesitara quimioterapias más intensivas. Los índices tempranos de EMR (por ejemplo en los días 8 y 15 de la inducción) y posteriores (por ejemplo, en la semana 12 de la terapia) también predicen el desenlace de la enfermedad.¹¹⁻¹⁷

El Instituto Nacional de cáncer de Estados Unidos notificó un pronóstico muy favorable (supervivencia sin cáncer a cinco años de 97% ± 1%) para pacientes con fenotipo de células B precursoras, categoría de riesgo estándar de edad y recuento de leucocitos estadio 1 del sistema nervioso central y anomalías citogenéticas favorables (hiperdiploidía alta con trisomías favorables o fusión del ETV6-RUNX1) que tenían índices de EMR de menos de 0,01% tanto en el día 8 (en la sangre periférica) al final de la inducción (en la médula ósea). Hay menos estudios que documenten la importancia pronóstica de la EMR en la LLA de células T. En el ensayo AIEOP-BFM ALL 2000, el estado de la EMR EN el día 78 (semana 12) fue el factor pronóstico más importante de la recaída en los pacientes de LLA de células T. A los pacientes con EMR detectable al final de la inducción que tenían EMR negativa en el día 78 les fue tan bien como a los pacientes que tuvieron EMR negativa en el momento más temprano del final de la inducción. Por lo tanto, a diferencia de la LLA de células B precursoras, los índices de EMR al final de la inducción fueron irrelevantes en aquellos pacientes cuya EMR fue negativa. Un índice alto de EMR en el día 78 se relacionó con un riesgo significativamente mayor de recaída, aunque la EMR es el factor pronóstico más importante para determinar el desenlace, no hay datos que muestren de modo concluyente que la terapia sustentada en la determinación de la EMR mejore significativamente el desenlace en la LLA recién diagnosticada.¹⁸

Otro factor independiente de mal pronóstico para LLA fue la desnutrición observando 3 veces más supervivencia en pacientes bien nutridos que en aquellos desnutridos. Todos estos factores estratifican el riesgo de enfermedad en pacientes con leucemia y se consideran de acuerdo a las características citológicas, de inmunofenotipo como de riesgo estándar y riesgo alto siendo la diferencia en el porcentaje de sobrevivida entre un grupo y otro grupo del 16.4% a 5 años.⁸

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) incluye normalmente quimioterapia administrada durante 2 o 3 años. Dado que tanto la mielosupresión como la inmunosupresión generalizada son consecuencias anticipadas de la leucemia en sí como del tratamiento con quimioterapia, se debe vigilar a los pacientes muy de cerca en el momento del diagnóstico y durante el tratamiento. Aproximadamente 1 a 3% de los pacientes mueren durante la terapia de inducción y otro 1 a 3% muere durante la remisión inicial por complicaciones relacionadas con el tratamiento. ^{22,23}

Generalmente, hay ensayos clínicos disponibles con protocolos específicos diseñados tanto para niños con riesgo estándar (bajo) de fracaso del tratamiento como para aquellos con riesgo alto de fracaso del tratamiento. El tratamiento de los niños con LLA habitualmente se divide en: ^{8,19-20}

- 1.-Inducción a la remisión (en el momento del diagnóstico).
- 2.-Terapia de consolidación o intensificación.
- 3.-Terapia de mantenimiento o continua.

La asignación del tratamiento con base en el riesgo es una estrategia terapéutica importante que se utiliza para los niños con LLA. Este enfoque permite que se trate a los niños que tradicionalmente tienen un desenlace muy bueno con un tratamiento menos agresivo y no sean sometidos a un tratamiento más intensivo y tóxico. Al mismo tiempo, permite que los niños que tradicionalmente tienen una probabilidad más baja de sobrevivir a largo plazo reciban un tratamiento más intensivo que puede aumentar su probabilidad de curación. La intensidad de la inducción (para algunos, pero no todos) se determina mediante los grupos de riesgo e inmunofenotipo; la terapia de posinducción (para todos los grupos) se determina mediante factores pronósticos tales como determinaciones de la respuesta temprana y características citogenéticas. Con este enfoque de tratamiento, se espera que aproximadamente 80% de los pacientes de 1 a 18 años con LLA recién diagnosticada tratados con los regímenes actuales sobrevivan a largo plazo sin complicaciones. En los protocolos del Instituto Nacional de Cáncer Estados Unidos un subgrupo de los factores pronóstico conocidos (por ejemplo, edad, recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico, inmunofenotipo y presencia de enfermedad extramedular) se usan para la estratificación inicial de los niños con LLA en grupos de tratamiento con grados variables de riesgo de fracaso del tratamiento. Las tasas de supervivencia sin complicaciones (SSC) superan el 85% en los niños que satisfacen criterios de buen pronóstico (1 a 9 años de edad, recuento de leucocitos de <50,000/ μ l e inmunofenotipo de células B precursoras); en los niños que satisfacen los criterios de riesgo alto, las tasas de SSC son de aproximadamente 70%. Los factores adicionales como anomalías citogenéticas y mediciones de la respuesta temprana a la terapia (por ejemplo, porcentaje de blastos en la médula ósea los días 7 o 14, e índices de enfermedad residual mínima al final de la inducción) considerados conjuntamente con la edad en el momento de la presentación, el recuento de leucocitos y el inmunofenotipo permiten identificar grupos de pacientes con tasas esperadas de SSC que oscilan entre 40% a 95%. Los subgrupos de pacientes que tienen un pronóstico precario con los regímenes quimioterapéuticos multifarmacológicos actuales adaptados al riesgo pueden necesitar enfoques terapéuticos diferentes. ^{8,19-20}

Quimioterapia de inducción

El régimen de inducción de tres fármacos con vincristina, un corticosteroide (prednisona o dexametazona) y L-asparaginasa junto con terapia intratecal (IT), resulta en tasas de remisión completa (RC) de más de 95%. Para los pacientes que se presentan con características de riesgo alto, un régimen de inducción más intensivo (con 4 o 5 fármacos) puede resultar en mejor supervivencia sin complicaciones (SSC). Tales pacientes generalmente reciben terapia de inducción que incluye una antraciclina (por ejemplo, daunorrubicina) además de vincristina, prednisona o dexametazona más L-asparaginasa. Para los pacientes de riesgo estándar o bajo de fracaso del tratamiento, no parece necesaria la terapia de inducción de cuatro o más fármacos para obtener un desenlace favorable,

siempre y cuando se administre una terapia adecuada más intensiva de posremisión. Los protocolos del Instituto Nacional de cáncer Estados Unidos estratifican los riesgos en el momento del diagnóstico y no administran antraciclinas, mientras que otros grupos, como el Berlín-Frankfurt-Münster (BFM), el St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH) y el Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) utilizan ya sea una inducción de 4 o 5 fármacos para todos los pacientes, independientemente de las características en el momento de la presentación. ²¹⁻²²

Para el protocolo Berlín Frankfurt Munster (BFM) el estudio llamado respuesta a la prednisona se desarrolló como uno de los factores pronósticos más fuertes. Los pacientes con buena respuesta a prednisona constituyeron el 90% de todos los pacientes con una tasa de curación de más del 80%, mientras que los pacientes con la inadecuada respuesta tenían un resultado desfavorable con una probabilidad de supervivencia libre de eventos (PEFS) de menos de 50%. Por lo tanto, un objetivo pequeño pero relevante para modificación del tratamiento fue claramente identificado. ¹⁵⁻¹⁶

Tratamiento de sitios santuario (sistema nervioso central, testículos)

El tratamiento exitoso de los niños con LLA exige el control de la enfermedad sistémica (por ejemplo, médula ósea, hígado, bazo y ganglios linfáticos), así como la prevención o el tratamiento de la enfermedad extramedular en particular en el sistema nervioso central. Aproximadamente 3% de pacientes tienen compromiso detectable del SNC según los criterios convencionales en el momento del diagnóstico (recuento celular en líquido cefalorraquídeo ≥ 5 % de blastos o presencia de parálisis de los nervios craneales). Sin embargo, a menos que la terapia específica se dirija al SNC, la mayoría de los niños con el tiempo contraerán leucemia manifestada del SNC. Por consiguiente, todos los niños con LLA deben recibir quimioterapia combinada sistémica junto con alguna forma de profilaxis del SNC. Las terapias que se pueden usar para la profilaxis del SNC incluyen quimioterapia intratecal y radiación craneoespinal. La quimioterapia sistémica penetrante en el SNC (como metotrexate intravenoso y dosis alta de citarabina) y otros fármacos, como la dexametazona y l-asparaginasa, pueden contribuir también a la profilaxis del SNC. Actualmente, la mayoría de los niños recién diagnosticados con LLA se tratan sin radiación craneal; muchos grupos administran radiación craneal solo a aquellos pacientes que se consideran que tienen el riesgo más alto de recaída posterior del SNC, tales como aquellos con leucemia del SNC documentada en el momento del diagnóstico o el fenotipo de células T que presentan un recuento alto de leucocitos. En los ensayos en curso se busca determinar si se puede eliminar la radiación del tratamiento de todos los niños con LLA sin comprometer la supervivencia o que lleve a aumentar la tasa de toxicidades de las terapias iniciales y de rescate. ²³⁻²⁴

Todos los grupos proporcionan la terapia dirigida al SNC durante la quimioterapia de pre-mantenimiento. En algunos protocolos se administra quimioterapia intratecal durante el mantenimiento (COG, St. Jude Children's Research Hospital y Dana- Farber Cancer Institute), mientras en otros no se administra (Berlín-Frankfurt-Munster). El compromiso testicular manifiesto en el momento del diagnóstico se presenta en aproximadamente 2% de los varones. En los primeros ensayos de LLA, el compromiso testicular en el momento del diagnóstico era uno de los factores pronósticos adversos. Sin embargo, con un tratamiento inicial más enérgico no resulta claro el significado pronóstico del compromiso testicular inicial, tampoco resulta clara la función de la radioterapia para el compromiso testicular. En un estudio del St. Jude Children's Research Hospital se indica que se puede obtener un

buen desenlace con quimioterapia convencional intensiva sin radiación. El CCG (Children's Cancer Group) también adoptó esta estrategia para niños con leucemia testicular que se resuelve totalmente durante la quimioterapia de inducción.²⁵

Las tasas de supervivencia de los niños con LLA no mejoraron hasta que se instituyó la terapia dirigida al SNC. La administración temprana de una terapia adecuada para el SNC es crucial para eliminar la enfermedad del SNC clínicamente evidente en el momento del diagnóstico y para prevenir la recaída del SNC en todos los pacientes. Las opciones para la terapia dirigida al SNC incluyen la quimioterapia intratecal, la quimioterapia sistémica que penetra el SNC y la radiación craneal. El tipo de terapia para el SNC que se usa se basa en el riesgo de recaída del SNC del paciente, de modo que los pacientes con riesgo más alto reciben tratamientos más intensivos. Una meta importante de los ensayos clínicos de LLA en curso es proporcionar una terapia eficaz para el SNC al mismo tiempo que se minimiza la neurotoxicidad y otros efectos tardíos. La proporción de pacientes que reciben radiación craneal ha disminuido significativamente con el transcurso del tiempo. Para los pacientes que todavía reciben radiación craneal, la dosis se ha reducido significativamente. Todos los regímenes terapéuticos para la LLA infantil incluyen quimioterapia intratecal. Habitualmente, la quimioterapia intratecal se empieza al comienzo de la inducción, se intensifica durante la consolidación (4 a 8 dosis de intratecal administradas cada 2 a 3 semanas) y, en ciertos protocolos, se continúa administrando durante toda la fase de mantenimiento. Normalmente, la quimioterapia intratecal consta de metotrexate solo o de metotrexate con citarabina e hidrocortisona. A diferencia de la citarabina intratecal, el metotrexate intratecal tiene un efecto sistémico significativo que puede contribuir a la prevención de la recaída medular. La quimioterapia intratecal, en pacientes con riesgo estándar sin radiación craneal, administrada en el marco de una quimioterapia sistémica apropiada resulta en tasas de recaída en el SNC de menos de 5%. La aplicación de la radiación craneal no parece ser un componente necesario de la terapia dirigida al SNC para estos pacientes.²⁶⁻²⁷

En el estudio CCG-1952 para pacientes de riesgo estándar según el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, se comparó la eficacia y toxicidad relativas de la quimioterapia intratecal triple (metotrexate, prednisona y citarabina) con el metotrexate como sustancia intratecal única en pacientes no irradiados. No hubo una diferencia significativa de toxicidades en el SNC o fuera del mismo. La quimioterapia intratecal triple se relacionó con una tasa inferior de recaída aislada del SNC ($3,4\% \pm 1,0\%$ en comparación con $5,9\% \pm 1,2\%$ con el metotrexate intratecal; $P = 0,004$). Este efecto fue especialmente notable en pacientes con estadio SNC2 en el momento del diagnóstico; la tasa de recaída aislada del SNC fue de $7,7\% \pm 5,3\%$ para los pacientes SNC2 que recibieron quimioterapia intratecal triple en comparación con $23,0\% \pm 9,5\%$ para los que recibieron metotrexate intratecal solo ($P = 0,04$). Sin embargo, hubo más recaídas de la médula ósea recaídas en el grupo que recibió terapia intratecal triple, lo que condujo a una supervivencia general (SG) menor ($90,3\% \pm 1,5\%$) en comparación con el grupo de metotrexate intratecal ($94,4\% \pm 1,1\%$; $P = 0,01$). Cuando el análisis se restringió a los pacientes de LLA de células B precursoras y respuesta temprana rápida (médula ósea M1 el día 14), no hubo ninguna diferencia entre la terapia IT simple o triple en cuanto a las tasas de recaída del SNC. En un estudio de seguimiento sobre el funcionamiento neurocognitivo en ambos grupos, no hubo diferencias clínicamente significativas.²⁸

Los pacientes con presencia de blastos menores a 5 % estadio 2 del SNC, presentan un aumento del riesgo de recaída del SNC, aunque este riesgo parece anularse casi completamente si reciben

quimioterapia IT más intensiva, especialmente durante la fase de inducción. Los datos también indican que los pacientes que experimentan una punción lumbar traumática que muestra blastos en el momento del diagnóstico tienen un riesgo más alto de recaída del SNC y que estos pacientes deben recibir tratamiento más intensivo dirigido al SNC en algunos protocolos de tratamiento. ⁸

La terapia de tratamiento de SNC en pacientes de alto riesgo resulta polémica al determinar cuáles pacientes deben recibir radiación craneal. Según el protocolo BFM 95 hasta 20% de los niños con LLA reciben radiación craneal como parte de su terapia dirigida al SNC, aunque no se presenten con compromiso del SNC en el momento del diagnóstico. Entre los pacientes que reciben radiación craneal, en muchos regímenes de tratamiento se incluye a aquellos con fenotipo de células T y recuento inicial alto de leucocitos, y ciertos pacientes de LLA de células B precursoras de riesgo alto (por ejemplo, aquellos con recuentos de leucocitos extremadamente altos o anomalías citogenéticas adversas).⁸

Tanto la proporción de pacientes que reciben radiación como la dosis de la radiación administrada han disminuido durante las dos últimas décadas. Por ejemplo, en un ensayo realizado entre 1990 y 1995, el grupo BFM demostró que una dosis reducida de radiación profiláctica (12 Gy en vez de 18 Gy) proporcionaba una profilaxis eficaz del SNC para los pacientes de riesgo alto. En el ensayo de seguimiento conducido por ese grupo entre 1995 y 2000 (BFM-95), se administró radiación craneal a aproximadamente 20% de los pacientes (en comparación con 70% en el ensayo anterior), incluso a pacientes con fenotipo de células T, respuesta temprana lenta (según las mediciones de recuento de blastocitos en la sangre periférica después de una profase esteroidea de una semana) o anomalías citogenéticas adversas. Mientras que la tasa de recaídas aisladas del SNC fue más alta en los pacientes de riesgo alto no irradiados en comparación con cohortes históricas (irradiadas), su tasa de SSC general no fue significativamente diferente.^{23, 24}

Varios grupos, incluso el SJCRH, el Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), publicaron resultados de ensayos en los que se omitió la radiación craneal en todos los pacientes, incluso en los subgrupos de riesgo alto; en la mayoría de estos ensayos se incluyó por lo menos cuatro dosis de metotrexate en dosis altas durante la consolidación y un aumento en la frecuencia de la quimioterapia IT. En los estudios de SJCRH y DCOG también se incluyeron pulsos frecuentes de vincristina /dexametazona durante los primeros 1 a 2 años de tratamiento, mientras que en los ensayos de EORTC se incluyó una dosis alta adicional de metotrexate y múltiples dosis altas de citarabina, durante las fases de posinducción de pacientes con SNC3. La incidencia acumulada de recaída aislada de SNC a los cinco años en cada ensayo estuvo entre 2 y 4%, aunque algunos subconjuntos de pacientes tuvieron una tasa de recaída del SNC significativamente más alta. En el estudio del SJCRH, las características clínicas relacionadas con un riesgo significativamente más alto de recaída aislada del SNC incluyeron el fenotipo de células T, la translocación t (1:19) o la presencia de blastocitos en el LCR en el momento del diagnóstico. La SSC a largo plazo para los pacientes SNC3 en estos ensayos osciló entre 43% (SJCRH) y 68% (EORTC). La SSC general en el estudio de SJCRH fue de 85,6% y de 81% en el estudio de DCOG, ambos en línea con los resultados obtenidos en ensayos clínicos contemporáneos en los que algunos pacientes recibieron radiación profiláctica, pero fue más baja en el ensayo de la EORTC (SSC a 8 años, 69,6%). Cabe destacar que, en el estudio del SJCRH, 33 de los 498 pacientes (6,6%) en primera remisión con características de riesgo alto (incluso 26 con ERM alta, 6 con LLA positiva para el

cromosoma Filadelfia y 1 con casi haploidía) recibieron un trasplante de células madre alogénico, que incluyó irradiación total del cuerpo. 18

Tratamiento Consolidación

Tradicionalmente, los pacientes de LLA de células T tuvieron un pronóstico más precario que los niños con LLA de células B precursoras. Con los actuales regímenes terapéuticos, los desenlaces en los niños con LLA de células T se están acercando a los logrados en niños con LLA de células B precursoras. Por ejemplo, la supervivencia sin complicaciones (SSC) a cinco años de niños con LLA de células T tratados con los protocolos del Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) Consortium LLA fue de 75 frente a 84% en niños con LLA de células B precursoras. 8,17-28

En los protocolos del antiguo Pediatric Oncology Group (POG), se trataba a los niños con LLA de células T de forma diferente que a los niños con LLA de linaje B. El protocolo POG-9404 para pacientes con LLA de células T se diseñó para evaluar la función de las dosis altas de metotrexate. El régimen de la quimioterapia multifarmacológica de este protocolo se basó en el régimen DFCI- 87001. Los resultados del estudio de POG indicaron que la adición de dosis altas de metotrexate al régimen de quimioterapia basado en el DFCI resultó en una mejora significativa de la SSC en pacientes de LLA-T (SSC a los 10 años, 78% para quienes fueron asignados al azar a recibir dosis altas de metotrexate frente a 68% para quienes fueron asignados al azar a recibir tratamiento sin dosis altas de metotrexate, $P = 0,05$). Las dosis altas de metotrexate se relacionaron con una incidencia más baja de recaídas que afectan el sistema nervioso central (SNC). Este estudio del POG fue el primer ensayo clínico que proporcionó una prueba de que el metotrexate en dosis altas puede mejorar el desenlace en los niños con LLA de células T. Las dosis altas de asparaginasa, doxorubicina y radiación craneal profiláctica también fueron componentes importantes de este régimen. 8,17-28

En los protocolos del antiguo Children's Cancer Group (CCG), se trataba a los niños con LLA de células T con los mismos regímenes que a los niños con LLA de células B precursoras, basando el protocolo y la asignación del tratamiento en las características clínicas de los pacientes (tales como edad y recuento de leucocitos y la respuesta de la enfermedad a la terapia inicial. La mayoría de los niños con LLA de células T satisfacen los criterios de riesgo alto del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Los resultados del CCG-1961 mostraron que el régimen Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) intensificado con un solo ciclo de intensificación diferida produjo los mejores resultados en los pacientes con respuesta morfológica rápida a la terapia de inducción inicial (cálculo de la SSC a cinco años: 83%). Sin embargo, casi 60% de las complicaciones presentadas en este grupo fueron de recaídas aisladas del SNC. Los resultados generales del POG-9404 y el CCG-1961 fueron similares, aunque en el POG-9404 se utilizó radiación craneal para cada paciente, mientras que en el CCG-1961 se utilizó irradiación craneal solo para los pacientes con respuesta morfológica lenta. Entre los niños con LLA de células T de riesgo estándar, según los criterios de riesgo del NCI, la SSC de los niños tratados en los estudios CCG-1952 y CCG-1991 fue inferior a la SSC de los niños tratados en el estudio POG-9404. En el protocolo CCG ya se no trata a los niños con LLA de células T con los mismos protocolos que se usan para los niños con LLA de células B precursoras. Los estudios piloto realizados por el COG demostraron la viabilidad de incorporar nelarabina (un análogo nucleósido con actividad demostrada en pacientes con enfermedad linfoblástica de células T recidivante y resistente)

en el contexto de un régimen BFM para pacientes con LLA de células T recién diagnosticada. La eficacia se está evaluando en el ensayo en curso. ²⁸

La función de la radiación craneal profiláctica en el tratamiento de la LLA de células T es polémica. Algunos grupos, como el del St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH) y el Dutch Childhood Oncology Group (DCOG), no usan radiación craneal en el tratamiento de primera línea para la LLA, mientras otros grupos como el DFCl, COG y BFM, usan radiación para la mayoría de pacientes con LLA de células T.²⁸

El protocolo COG-AALL0434 (quimioterapia combinada para el tratamiento de pacientes jóvenes con LLA de células T o linfoma linfoblástico de células T): el protocolo COG-AALL0434 es un ensayo en fase III para pacientes de 1 a 30 años con LLA de células T edad en el que se utiliza un régimen BFM modificado intensificado. Los pacientes se clasifican en uno de tres grupos de riesgo (bajo, intermedio o alto) con base en los criterios del NCI de edad y leucocitos, estado del SNC en el momento del diagnóstico, respuesta morfológica de la médula los días 15 y 29, e índice de enfermedad residual mínima (ERM) el día 29. Los objetivos del ensayo son: 1) determinar la inocuidad y eficacia de la adición de nelarabina al régimen BMF modificado intensificado para los pacientes de riesgo alto e intermedio; 2) determinar la inocuidad y eficacia relativas de las dosis altas de metotrexate (5 g/m²) en comparación con el metotrexate Capizzi con aumento de dosis más baja sin rescate durante el mantenimiento interino, y 3) probar la eficacia de tratar sin radiación craneal a los pacientes de LLA de células T de riesgo estándar según el NCI, que responden rápido (alrededor de 15% de los pacientes).^{1,28}

El uso de altas dosis de metotrexate y rescate con leucovorin combinado con 6-mercaptopurina ha permanecido como un tratamiento sólido a través del tiempo. Esta modalidad se utiliza una vez terminado el periodo de inducción a la remisión y partiendo de la base que el enfermo se encuentra en remisión completa, este es último abordaje terapéutico fue diseñado con la intención de proporcionar, terapéutica sistémica además de quimioterapia a santuarios en el caso específico de leucemias pre-B; aun en alto riesgo, la mayoría de los autores recomienda la dosis de 2.5g/m², la cual parece ser la dosis idónea; no obstante, para leucemias T se debe aumentar la dosis a 5mg/m². El uso de L-asparaginasa es otra manera de intensificar el tratamiento en las LAL "T" y para aquellos que tiene fusión de TEL-AML1. Dentro de los fundamentos para el uso de este último medicamento se ha observado que cuando se administra una vez por semana por 26 dosis se ha dado una supervivencia libre de enfermedad mayor que cuando se ha utilizado una menor dosis. ^{1,28}

Los protocolos que utilizan periodos de reinducción semejantes a los de inducción a la remisión cada 12 semanas mejoran la supervivencia de los pacientes no solo con LAL de riesgo habitual, sino sobre todo aquellos con LLA de alto riesgo. Recientemente, Lange y colaboradores evaluaron un grupo de niños con LLA de alto riesgo con intensificación doble tardía comenzado en la semana tardía y demostraron que la supervivencia libre de enfermedad se mejoró de forma importante; no obstante esta mejoría ocurrió solo menores de 10 años de edad. Por otro lado, este tipo de tratamiento inicial trae consigo un alto índice de necrosis avascular del hueso concluyendo que quizá fue consecutivo al uso consecutivo de dexametazona. ^{1,28}

Mantenimiento.

Se ha utilizado metotrexate y 6 mercaptopurina los cuales constituyen el tratamiento convencional. Es necesario que la dosis de estos medicamentos se ajuste a la tolerancia del individuo evaluada a través del número de neutrófilos absolutos. Los enfermos con deficiencia de la actividad de la metiltransferasa de la teopurina se benefician al reducirse la dosis de 6-mercaptopurina, lo cual condiciona disminución de la frecuencia de la toxicidad aguda y del riesgo posterior de generar leucemias secundarias inducidas por este agente. Además de agregar vincristina y dexametazona en la modalidad de pulsos de cada 12 semanas mejora la supervivencia.¹

La duración de tratamiento con pacientes con LLA de bajo y alto al riesgo no ha podido modificarse, esto es, acortar la terapéutica de estos individuos con la finalidad de disminuir la morbimortalidad inducida por el uso de agentes antileucemicos. Con la posible excepción de aquellos enfermos con LLA T con buena respuesta inicial al tratamiento, la duración de este se ha evaluado de 12-18 meses; no obstante, reducir el tiempo propicia fracasos, lo cual se manifiesta con recurrencias tempranas, en el caso especifica del género masculino algunos autores han enfatizado en que la duración del tratamiento deberá de ser de 36 meses, mientras que el de las niñas exclusivamente es de 30 meses. A pesar de todas estas observaciones no se ha demostrado de manera fehaciente que 36 meses sean mejores que 30 meses.^{1,28}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad del tratamiento utilizado en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo y riesgo estándar de enero del 2005 a diciembre del 2009 en el Hospital del niño DIF Hidalgo?

JUSTIFICACION

Los avances en el estudio y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría (LLA), son un paradigma del éxito; de acuerdo a la medicina basada en evidencias, las tasas de curación general para la LLA pediátrica han mejorado desde cero en la década de 1950 hasta 75-85% en la actualidad; la evaluación de diversos protocolos de atención para leucemia linfoblástica aguda y SLE entre 1985 y 2000 evaluaron cuatro protocolos consecutivos de atención encontrando una supervivencia libre de enfermedad de 90% en pacientes de riesgo estándar , y hasta de un 70-75% en pacientes de alto riesgo , de esta manera la supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a Dana Farber a 10 años por protocolo fue de $77,9 \pm 2,8\%$ (85-01), $74,2 \pm 2,3\%$ (87-01), $80,8 \pm 2,1\%$ (91-01) y $80,5 \pm 1,8\%$ (95-01). Esto significó que el 82% de los pacientes tratados en la década de 1980 y el 88% de los pacientes tratados hasta 1990 tenían un SLE significativa. Estos resultados no fueron diferentes a lo reportado por St. Jude en donde se encontró que la supervivencia libre de enfermedad en ambos grupos a 5 años fue 80,8%, de 88,7% para los pacientes de riesgo habitual y de 73,8% para los pacientes de alto riesgo.

El éxito en la SLE se ha debido al desarrollo de agentes quimioterapéuticos, a la eficacia de estos compuestos , y a la comprensión de la farmacocinética y farmacodinamia , lo que ha permitido la combinación farmacológica de estos agentes para lograr una mejor tasa de curación, y avances significativos en la atención de apoyo.

La leucemia sigue siendo la primera neoplasia en pediatría, el impacto en la supervivencia que se tiene con la estandarización de riesgos (alto y habitual) ha sido sumamente importante, debido a ello se ha hecho énfasis en el desarrollo de protocolos para mejorar la SLE.

En nuestro hospital se desconoce la SLE, la magnitud que lograremos al conocer la SLE, permitirá establecer un informe detallado en el fracaso al tratamiento quimioterapéutico y al manejo inadecuado de protocolos de atención, la trascendencia de ello permitirá modificar los protocolos de atención con la finalidad de mejorar la SLE de LLA pediátrica en el Hospital del niño DIF Hidalgo. Finalmente con nuestro estudio podremos definir una dirección adecuada en el tratamiento de nuestros pacientes colocando al Hospital del niño DIF a la vanguardia en salud.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la efectividad del tratamiento utilizado en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo y riesgo estándar, de enero del 2005 a diciembre del 2009 en el Hospital del niño DIF Hidalgo.

HIPOTESIS GENERAL

La efectividad del protocolo St. Jude XIII (hibrido) utilizado en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de riesgo alto y riesgo estándar de enero del 2005 a diciembre del 2009 en el Hospital del niño DIF Hidalgo es mejor al protocolo St. Jude XIII(a y b).

HIPOTESIS ALTERNA

La efectividad de los protocolos St. Jude XIII (a y b) y Dana Farber utilizados en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de riesgo alto y riesgo estándar de enero del 2005 a diciembre del 2009 en el Hospital del niño DIF Hidalgo es mejor al protocolo St. Jude Hibrido.

METODOLOGIA

Tipo y diseño del estudio

Tipo de estudio: se utilizó un estudio de revisión de casos

Las características del estudio fueron:

- Retrospectivo
- Longitudinal
- Descriptivo
- Observacional

Variables

Dependiente

Evaluar la efectividad de los tratamientos utilizados en Leucemia Linfoblástica aguda en el Hospital del Niño DIF:

- St. Jude XIIIa
- St. Jude XIIIb
- St. Jude Híbrido.
- Dana Farber

Variables Independientes.

- Edad
- Género
- Estratificación de riesgo
- Cuenta leucocitaria
- Estatus de tratamiento

Tiempo y lugar donde se desarrollara el estudio

Servicio de oncología- hematología pediátrica, Hospital del niño DIF.

Tiempo: Se revisaron expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de oncología-hematología del Hospital del Niño DIF con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en un periodo comprendido de enero del 2005- diciembre del 2009.

Universo del estudio

Criterios de Inclusión

- Población pediátrica con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que ingresaron al servicio de oncología- hematología pediátrica del Hospital del Niño DIF de enero de 2005- a diciembre de 2009.

- Población pediátrica con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que ingresaron al servicio de oncología- hematología pediátrica del Hospital del Niño DIF de enero de 2005- a diciembre de 2009 y que recibieron tratamiento en este hospital durante este periodo de tiempo.
- Población pediátrica con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que ingresaron al servicio de oncología- hematología pediátrica del Hospital del Niño DIF de enero de 2005- a diciembre de 2009 menores de 17 años 11 meses.

Criterios de No inclusión

- Población pediátrica con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que ingresaron al servicio de oncología- hematología pediátrica del Hospital del Niño DIF de enero de 2005- a diciembre de 2009 y que abandonaron tratamiento.
- Población pediátrica con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que ingresaron al servicio de oncología- hematología pediátrica del Hospital del Niño DIF de enero de 2005- a diciembre de 2009, que decidieron su alta voluntaria
- Población pediátrica con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que ingresaron al servicio de oncología- hematología pediátrica del Hospital del Niño DIF de enero de 2005- a diciembre de 2009 que solicitaron su traslado a otra institución.

Criterios de Exclusión

- Población pediátrica con diagnóstico de leucemia granulocítica crónica que ingresaron al servicio de oncología- hematología pediátrica del Hospital del Niño DIF de enero de 2005- a diciembre de 2009.
- Población pediátrica con diagnóstico de leucemia aguda que ingresaron al servicio de oncología- hematología pediátrica del Hospital del Niño DIF después de diciembre del 2009.
- Población pediátrica con alguna otra neoplasia que ingresaron al servicio de oncología- hematología pediátrica del Hospital del Niño DIF de enero de 2005- a diciembre de 2009.
- Población pediátrica con diagnóstico de leucemia mielóide aguda que ingresaron al servicio de oncología- hematología pediátrica después de Diciembre de 2009.

Tamaño de muestra

Se utilizó una muestra no probabilística por conveniencia por lo que se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que ingresaron al servicio de oncología-

hematología pediátrica entre enero 2005 y diciembre 2009 con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. La muestra fue de 65 pacientes.

Descripción general del estudio

Métodos y procedimientos:

Etapas I.

En esta etapa de la investigación se incluyó a todos los pacientes que acudieron a la consulta externa de hematología pediátrica o que ingresaron por urgencias al servicio de oncología-hematología pediátrica de enero de 2005 a diciembre de 2009.

Características de la población.

El presente estudio se realizó con el total de la población con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital del Niño DIF de enero de 2005 a diciembre de 2009.

Etapas II

Recolección de datos.

Los pacientes recolectados fueron estandarizados e ingresados a una base de datos para análisis por SPSS 17.0 para Windows, las variables de estudio se seleccionaron del registro expedientes clínicos que correspondan a leucemia linfoblástica aguda. Los datos que se analizaron fueron: edad al diagnóstico, Fecha de diagnóstico, sexo, cuenta leucocitaria al diagnóstico, estratificación por grupo de riesgo, inmunofenotipo, esquema de tratamiento utilizado, fecha de inicio de vigilancia, fecha de recaída, estatus del paciente vivo o fallecido.

Análisis estadístico.

- Se utilizó el programa estadístico SPSS 17.0 para Windows
- Se utilizó el método no paramétrico para análisis de supervivencia de Kaplan Meier y el test de hipótesis de Long Rank. donde se compararon dos curvas de supervivencia.
- Las variables continuas se expresaron en medias de desviación estándar.
- Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes.
- El valor de $p < 0.05$ fue estadísticamente significativo
- Los resultados fueron ponderados y expresados en curvas e histogramas para mejor presentación de los datos.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se considera de riesgo menor, (revisión de expedientes clínicos que requieren de técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, sin ninguna intervención ni modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio), no se requirió de consentimiento de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21. Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki. ÉL cual fue realizado por profesionales de la salud, bajo la responsabilidad de la Institución. Prevaleciendo siempre el criterio de respeto a la dignidad y protección de sus derechos. De acuerdo a estos lineamientos capítulo I, artículo 23, se omitió la obtención del consentimiento informado.

BENEFICIOS Y RIESGOS

Los beneficios serán determinados al conocer la efectividad del tratamiento los cuales nos permitirían mejorar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y determinarán criterios de tratamiento más estrictos al momento del diagnóstico en esta población infantil.

Riesgos: El estudio no tiene riesgo por ser retrospectivo

RESULTADOS

Los resultados fueron capturados en la base de datos del programa SPSS 17 y se validaron con estadística descriptiva, para tal efecto se utilizó el método no paramétrico para análisis de supervivencia de Kaplan Meier y el test de Long Rank.

Se revisaron 87 (N=100%) expedientes de pacientes con diagnóstico de LLA de los cuales solo 74.7% (n=65) cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron 22 (25.2%) pacientes, 3 (3.4%) con diagnóstico de LLA en 2004 que reingresaron a la institución en el 2005, se excluyeron 7 (8%) pacientes por abandono de tratamiento, se excluyeron 12 pacientes (13.2%) pacientes que presentaron complicaciones y muerte 1 semana después del diagnóstico.

Del total de la población de estudio (N 65; 74.7%:100%) el 52.31% (n= 34) correspondieron al género masculino y 47.69% (n=31) al género femenino (Figura 1). Para facilitar el modelo de estudio de nuestra población se segmentaron por grupos de edad; menores de 1 año con 9.23% (n=6), de 1 a 10 años con 58.46% (n=38) seguido del grupo de mayores de 10 años con 32.30% (n=21), en la tabla 1 podemos observar que la población más afectada fue la del grupo de 1 a 10 años de edad.

PORCENTAJE DE DISTRIBUCION POR GÉNERO DE LOS 65 PACIENTES CON LLA

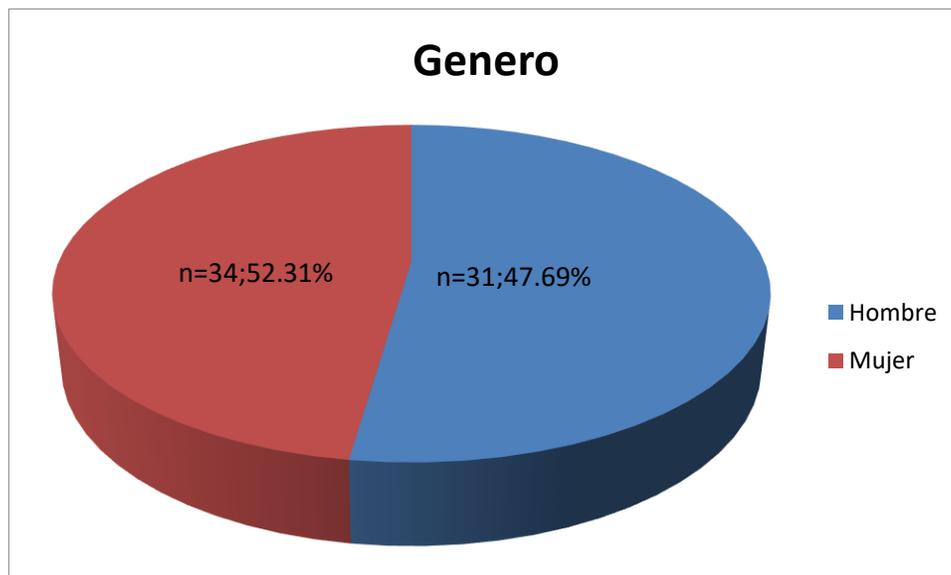


Figura 1: En esta figura podemos observar la frecuencia de población estudiada de acuerdo a sexo; observamos que el grupo más abundante correspondió al grupo masculino con el 52.31% (n=34) de la población, mientras que el grupo femenino solo representó el 47.69% (n=31). Nuestro universo de estudio fue de 65 pacientes con diagnóstico de LLA (100%). Los valores fueron expresados en frecuencias (n) y porcentajes (%). Fuente: Expedientes clínicos

DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD

Grupo de edad	n=	%
Menores 1 año	6	9.23%
1 a 10 años	38	58.46%
Mayores de 10 años	21	32.3%

Tabla 1. En esta tabla podemos observar que la población más afectada de nuestro universo de estudio fue el grupo de 1 a 10 años (n=38; 58.46%). Los valores fueron expresados en frecuencias (n) y porcentajes (%). Fuente: Expedientes clínicos

Del total de los pacientes analizados fueron considerados los posibles factores asociados a la mortalidad entre los que se incluyeron: el inmunofenotipo, cuenta leucocitaria al momento de diagnóstico y estratificación de riesgo; para fines de estudio y análisis fueron segmentados los grupos de acuerdo a género, encontrando que para el género femenino el inmunofenotipo T correspondió 9.6% (n=3) y para el inmunofenotipo B 87% (n=27) y en 3.1% (n=1) no se realizó y en el género masculino el inmunofenotipo T correspondió 5.8% (n= 2) y para el inmunofenotipo B 94.1% (n=32) El inmunofenotipo B es la principal alteración encontrada en nuestra población de estudio tanto en el sexo masculino como femenino representado el 90% (n=59). (Figura 2).

INMUNOFENOTIPO POR GÉNERO

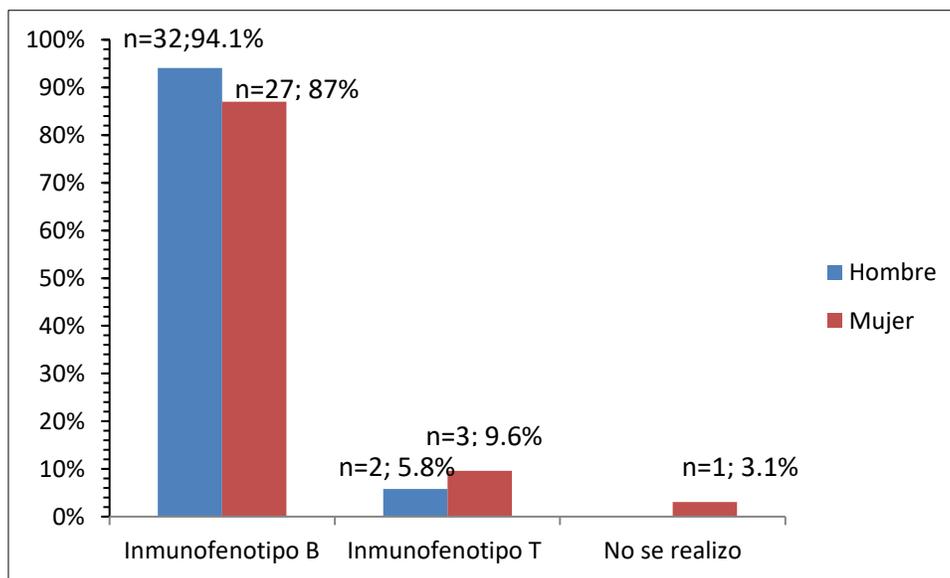


Figura 2. En esta grafica podemos observar que el inmunofenotipo más frecuente fue el inmunofenotipo B en ambos grupos 90% (n=59); en el género femenino (n=27; 87%).y género masculino (n=32; 94.1%). Los valores fueron expresados en frecuencias (n) y porcentajes (%). Fuente: Expedientes clínicos Fuente: Expedientes clínicos

Al analizar la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico, un conteo de leucocitos < de 50,000 cel./mm³ fue para el género femenino 87% (n=27) y para el género masculino 73.5% (n=25) del mismo modo una cuenta leucocitaria > de 50,000 cel./mm³ para el género femenino de 12.9% (n=4) y para el género masculino 26.4% (n=9) En ambos grupos la cuenta leucocitaria más frecuente fue menor de < de 50,000 cel./mm³. Analizando estos resultados podemos observar que los varones debutan con mayor frecuencia con una proporción (2:1) con respecto a las mujeres con una cuenta leucocitaria > de 50,000 cel. /mm³ (Figura 3)

CUENTA LEUCOCITARIA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO POR GENERO

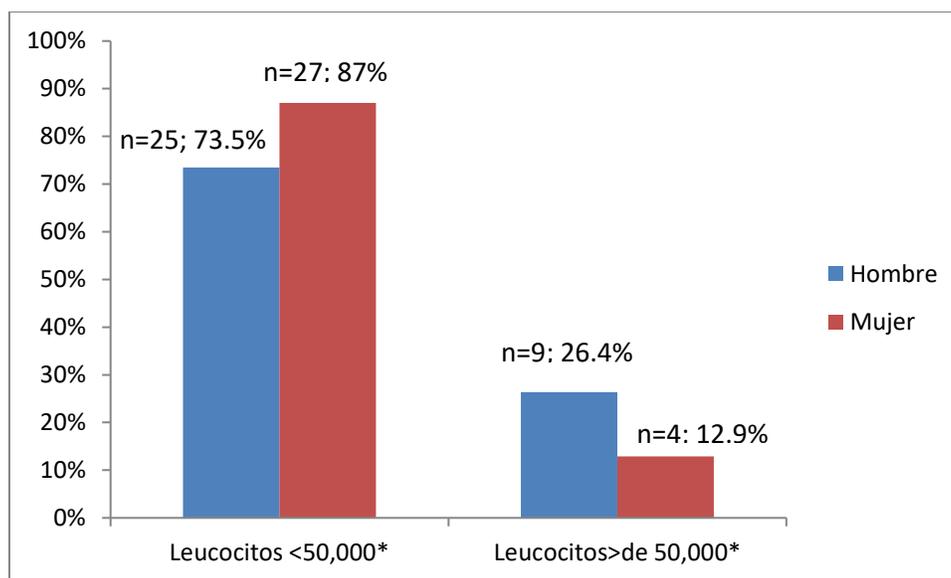


Figura 3. En esta figura podemos observar que en ambos grupos la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico más frecuente fue < de 50,000 cel. /mm³ .Los valores fueron expresados en frecuencias (n) y porcentajes (%).*Los conteos celulares fueron estandarizados de acuerdo a controles internacionales cel. /mm³. Fuente: Expedientes clínicos

La estratificación de riesgo fue para el riesgo alto en el género femenino de 54.8% (n=17) y para la genero masculino de 64.7% (n=22) y para el riesgo habitual para el género femenino de 45.1 % (n=14) y género masculino de 35.2 % (n=12).Observamos de acuerdo a este análisis que el riesgo es más elevado en la población masculina con una relación de (1:1.1) como se ha visto en los diferentes análisis de este estudio.(Figura 4) .

ESTRATIFICACION DE RIESGO POR GÉNERO

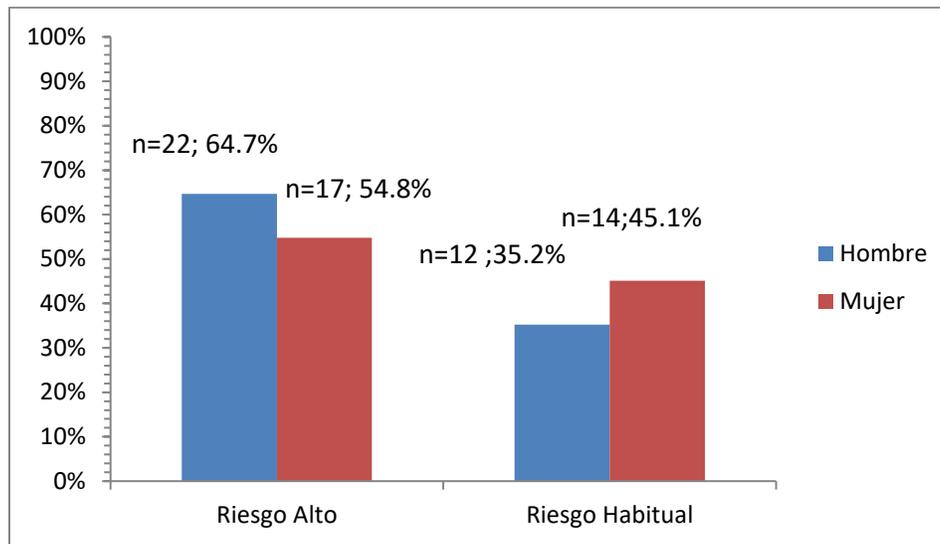


Figura 4. En esta figura podemos observar que la estratificación de riesgo que más se presentó en ambos géneros fue riesgo alto. Los valores fueron expresados en frecuencias (n) y porcentajes (%). Fuente: Expedientes clínicos

Cuando se analizó el riesgo de recaída en la mayor parte de la población encontramos que 60% (n=39) de nuestra población tuvo recaída en un periodo de 48 meses y que el 40% (n=26) se mantuvo en vigilancia (Figura 5). Así mismo pudimos observar que el género masculino tuvo mayor recaída 64.7% (n=22) que el género femenino 54.8% (n=17) con una relación 1:1.2. (Figura 6).

ESTATUS DEL PACIENTE GENERAL (CON TODOS PROTOCOLOS)

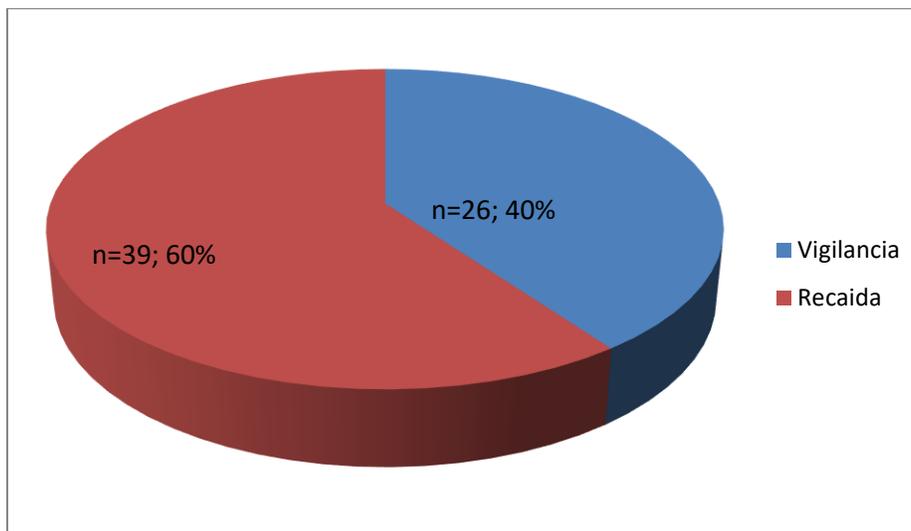


Figura 5: En esta figura podemos observar que el estatus que más se presentó fue el de recaída 60%(n=39). Los valores fueron expresados en frecuencias (n) y porcentajes (%). Fuente: Expedientes clínicos

PORCENTAJE DE PACIENTES EN VIGILANCIA Y CON RECAIDA POR GENERO CON DIAGNOSTICO DE LLA

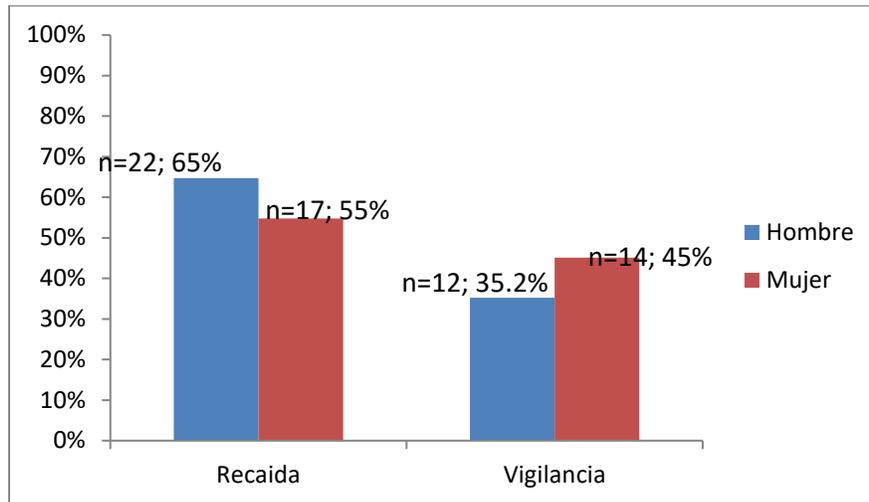


Figura 6: En esta figura podemos observar que el género masculino tuvo mayor recaída 64.7% (n=22) que el género femenino 54.8% (n=17). Los valores fueron expresados en frecuencias (n) y porcentajes (%). Fuente: Expedientes clínicos

Así mismo observamos que la tasa de mortalidad fue del 50.7% (n=33), el 49.23% (n=32) están vivos y el 18.75% (n=6) viven con recaída. Ningún paciente que falleció estaba en estatus de vigilancia. Este aspecto es sumamente importante ya que la tasa de mortalidad ajustada en nuestra población en un periodo de 5 años es de la mitad de toda nuestra población lo cual indica una alta tasa de mortalidad. (Figura 7).

PORCENTAJE DE PACIENTES VIVOS Y FALLECIDOS CON DIAGNOSTICO DE LLA

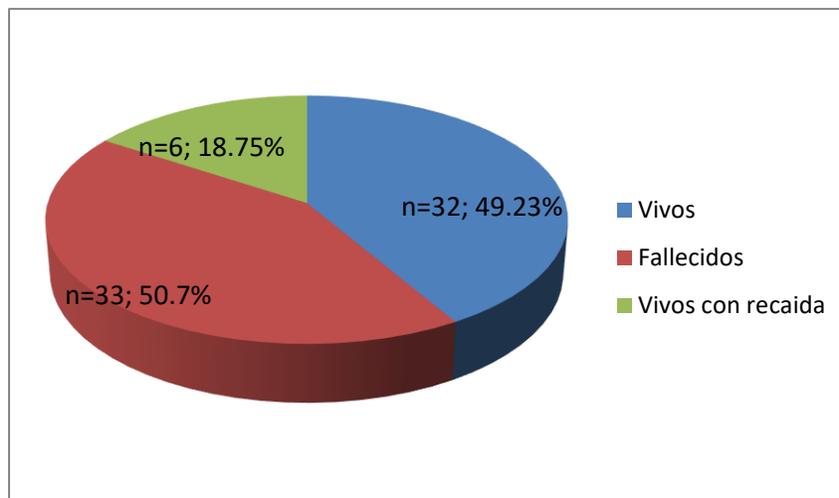


Figura 7. En esta figura podemos observar que el 50% (n=33) de la población falleció. Los valores fueron expresados en frecuencias (n) y porcentajes (%). Fuente: Expedientes clínicos

El análisis de mortalidad por sexo el 54.4% (n=18) para el sexo masculino y 45.6%(n=15) para el sexo femenino (Figura 8) La mortalidad por estratificación por riesgo fue 63.6%(n=21) para riesgo alto y 36.4% (n=12) para el riesgo habitual (Figura 9).

MORTALIDAD POR GÉNERO

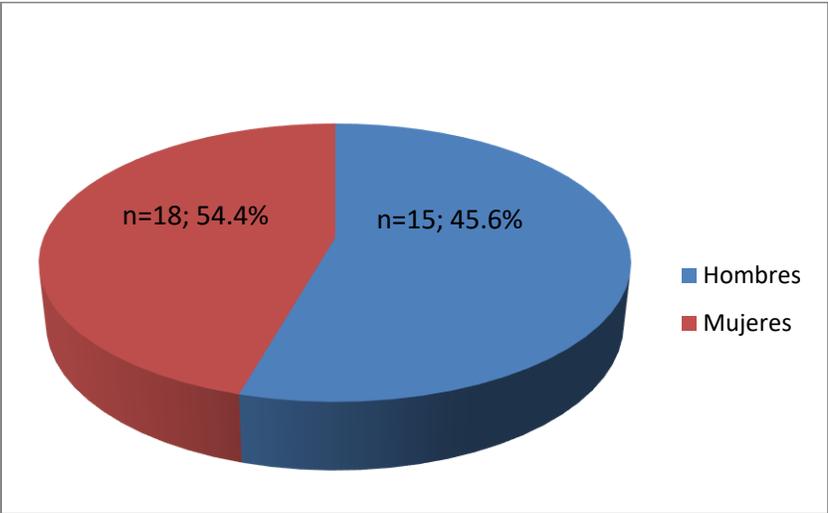


Figura 8. En esta figura podemos observar que el género masculino tuvo mayor mortalidad el 54.4%(n=18) que el género femenino 45.6% (n=15). Los valores fueron expresados en frecuencias (n) y porcentajes (%). Fuente: Expedientes clínicos

MORTALIDAD POR ESTRATIFICACION DE RIESGO

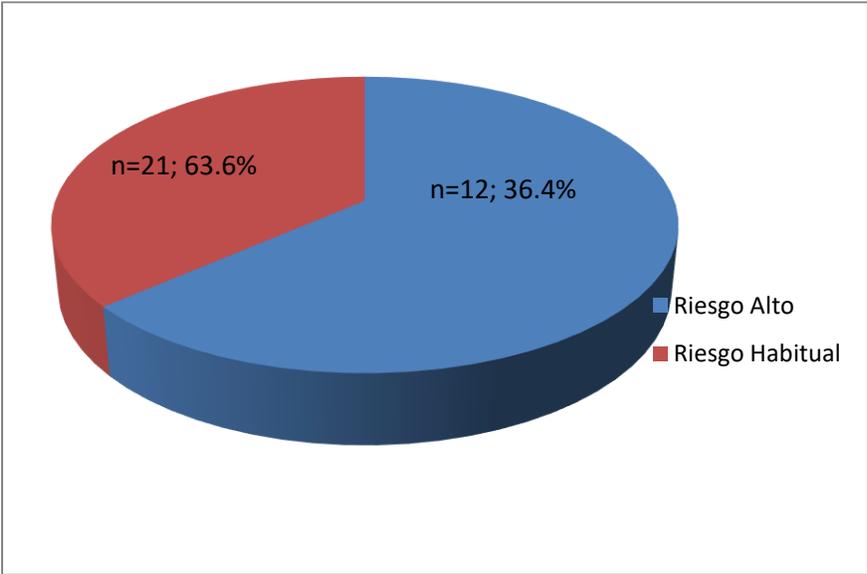


Figura 9. En esta figura podemos observar que los pacientes con estatificación de riesgo alta tuvieron mayor mortalidad el 63.6%(n=21) que el riesgo habitual 36.4% (n=12). Los valores fueron expresados en frecuencias (n) y porcentajes (%). Fuente: Expedientes clínicos

Cuando se realizó el análisis de SLE con las curvas de Kaplan-Meier en todos los protocolos a 48 meses observamos una SLE de 20.7%(DE ±15) ($p < 0.01$) lo cual se consideró significativo. La mayor supervivencia observada fue a los 2 meses de diagnóstico con 95%(DE ±2.1), seguida con 72%(DE ±5.5) a los 12 meses del diagnóstico, 55% (DE ±6.2) a los 24 meses ,41%(DE ±7) a los 36 meses del diagnóstico. (Figura 10). Se obtuvo una media de 29.64% (DE ±2.173) (IC del 95%).

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD CON TODOS LOS PROTOCOLOS EN PACIENTES CON LLA

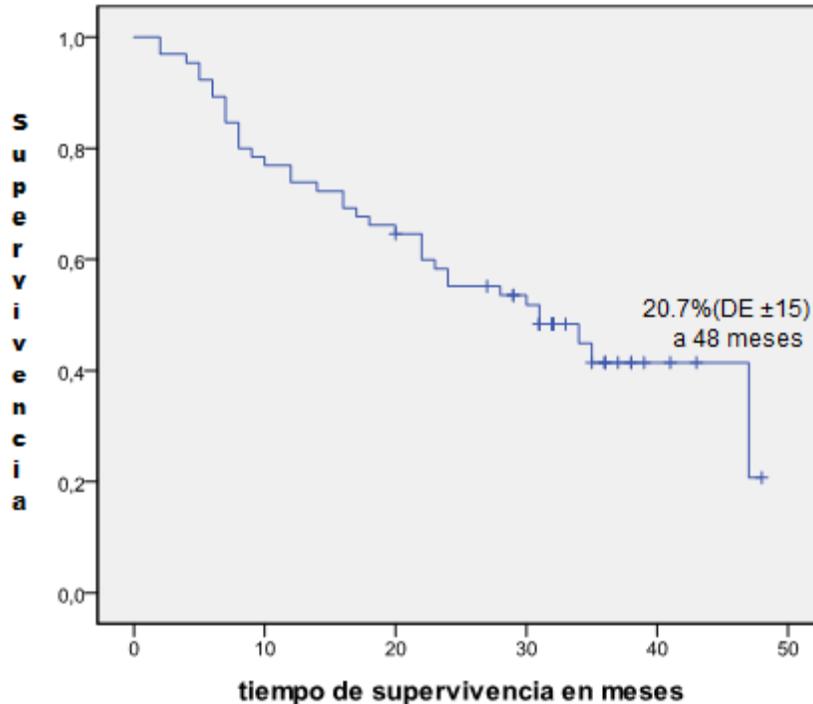


Figura 10. En esta curva podemos observar que la supervivencia libre de enfermedad con todos los protocolos en pacientes con diagnóstico de LLA en un periodo de 48 meses fue del 20.7%(DE ±15). Para el análisis se utilizaron las curvas de Kaplan- Meier se ponderaron los datos en medias y se obtuvo DE (desviación estándar) de la población. Fuente: Expedientes clínicos

La supervivencia global en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda a 48 meses fue de 22.4%(DE ±16.3) ($p < 0.01$) para los 65 pacientes, la mayor supervivencia observada fue a los 2 meses de diagnóstico con 96.4%(DE ±5.4), seguida con 75.2%(DE ±5.4) a los 12 meses del diagnóstico, 59.1% (DE ±6.2) a los 24 meses ,44.8%(DE ±7.8) a los 36 meses del diagnóstico. Se obtuvo una media de 30.87% (DE ±2.25) (IC del 95%). (Figura 11)

SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LLA

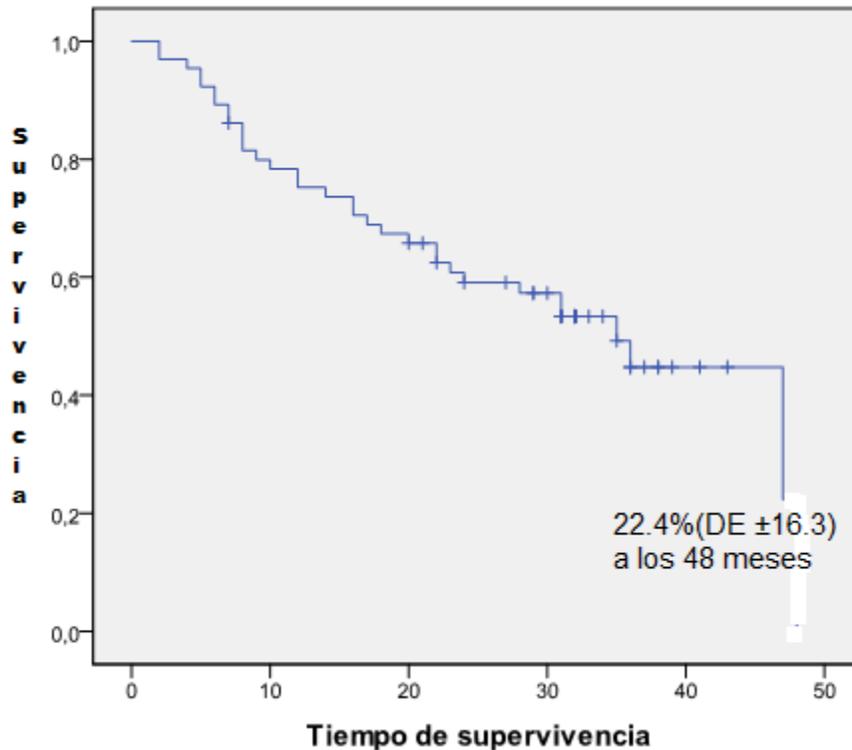
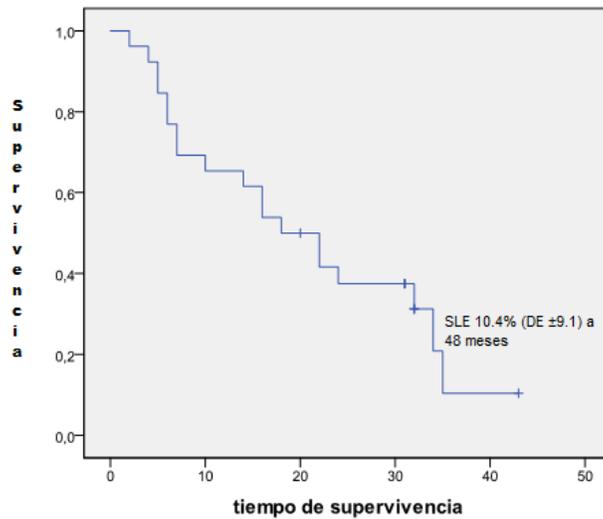


Figura 11. En esta curva podemos observar que la supervivencia global en pacientes con diagnóstico de LLA en un periodo de 48 meses fue del 22,4%(DE ±16,3). Para el análisis se utilizaron las curvas de Kaplan- Meier se ponderaron los datos en medias y se obtuvo DE (desviación estándar) de la población. Fuente: Expedientes clínicos

Con respecto al análisis por protocolo de quimioterapia en los pacientes con diagnóstico de LLA en protocolo St. Híbrido se analizaron 100% (n=52) pacientes de los cuales 48% (n=25) tienen estratificación de riesgo habitual y el 52% (n=27) riesgo alto. Los pacientes con riesgo alto el 44,4% (n=12) viven y el 14,8% de los pacientes que viven presentan recaída, el 55,5% (n=15) fallecieron. Los pacientes con riesgo habitual el 52% (n=13) viven y el 8% de los pacientes que viven presentan recaída y el 48% (n=12) fallecieron. La supervivencia libre de enfermedad a 48 meses fue de 17,7% (DE ±13,3) para los 52 pacientes, la mayor supervivencia observada fue a los 2 meses de diagnóstico con 96%(DE ±2,7), seguida con 71,2%(DE ±6,3) a los 12 meses del diagnóstico, 51,6% (DE ±7) a los 24 meses, 35,5%(DE ±9) a los 35 meses del diagnóstico. Se obtuvo una media de 28,08% (DE ±2,48) (IC del 95%). (Figura 16 y Tabla 2)

La supervivencia libre de enfermedad a 48 meses para los pacientes de riesgo alto fue de 10,4% (DE ±9,1) para los 27 pacientes, la mayor supervivencia observada fue a los 2 meses de diagnóstico con 96%(DE ±3,9), seguida con 63%(DE ±9,7) a los 13 meses del diagnóstico, 41,5 % (DE ±10,2) a los 24 meses del diagnóstico. Se obtuvo una media de 14,5% (DE ±3,26) (IC del 95%). La supervivencia global en este grupo a 48 meses fue de 22,5 (DE ±15,6) (Figura 12 y 13).

SLE PROTOCOLO ST JUDE HIBRIDO PACIENTES CON LLA DE RIESGO ALTO



SUPERVIVENCIA GLOBAL PROTOCOLO ST JUDE HIBRIDO PACIENTES CON LLA DE RIESGO ALTO

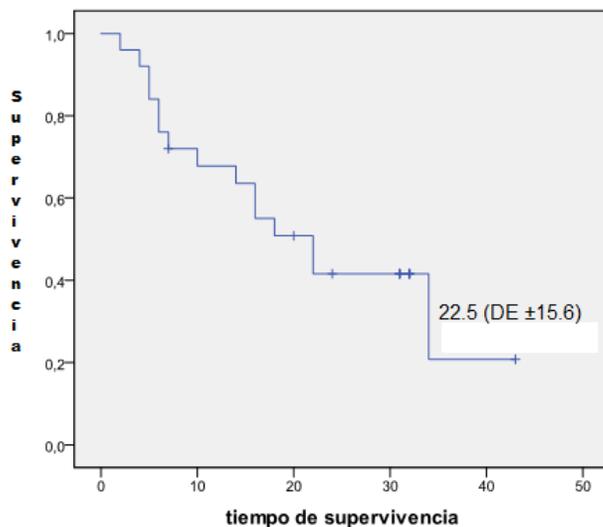
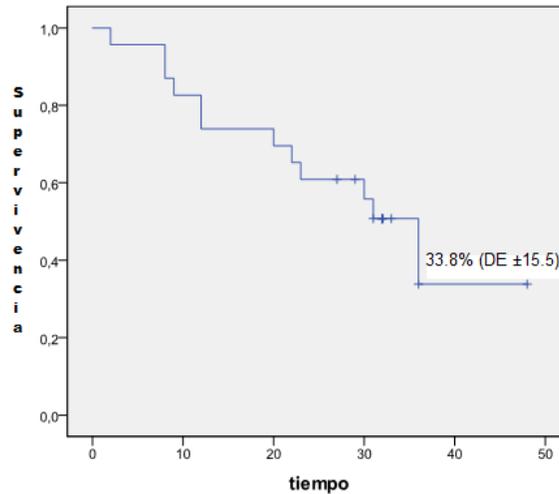


Figura 12 Y 13 .En la primera curva podemos observar la SLE a 48 meses fue de 10.4%(DE \pm 9.1) y en la segunda curva podemos observar la Supervivencia global a 48 meses fue de 22.5 %(DE \pm 15.6) en pacientes con LLA de riesgo alto con el protocolo St. Jude Hibrido. Para el análisis se utilizaron las curvas de Kaplan- Meier se ponderaron los datos en medias y se obtuvo DE (desviación estándar) de la población. Fuente: Expedientes clínicos

La supervivencia libre de enfermedad a 48 meses para los pacientes de riesgo habitual fue de 33.8% (DE \pm 15.5) para los 25 pacientes, la mayor supervivencia observada fue a los 2 meses de diagnóstico con 95.7%(DE \pm 4.3), seguida con 73%(DE \pm 9.2) a los 12 meses del diagnóstico, 60.9 % (DE \pm 10.2) a los 24 meses del diagnóstico y 55.8%(DE \pm 10.5) a los 30 meses de diagnóstico. Se obtuvo una media

de 30.4% (DE ± 3.59) (IC del 95%). La supervivencia global en este grupo a 48 meses fue de 39.4 (DE ± 17.6) (Figura 14 y 15)

SLE PROTOCOLO ST JUDE HIBRIDO PACIENTES CON LLA DE RIESGO HABITUAL



SUPERVIVENCIA GLOBAL PROTOCOLO ST JUDE HIBRIDO PACIENTES CON LLA DE RIESGO HABITUAL

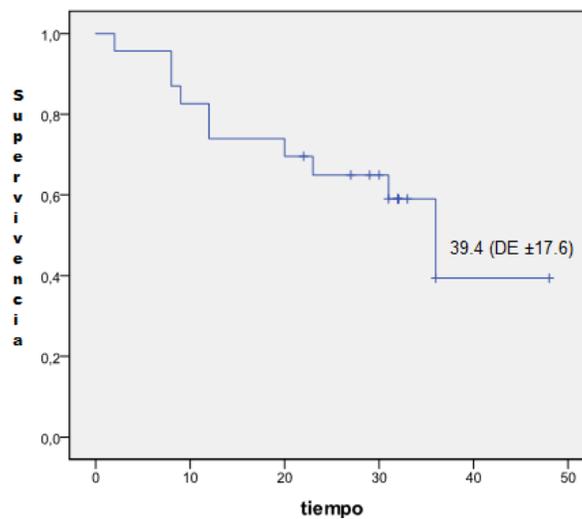


Figura 14 y 15 En la primera curva podemos observar la SLE a 48 meses fue de 33.8%(DE ± 15.5) y en la segunda curva podemos observar la supervivencia global a 48 meses fue de 39.4 %(DE ± 17.6) en pacientes con LLA de riesgo habitual con el protocolo St. Jude Hibrido. Para el análisis se utilizaron las curvas de Kaplan- Meier se ponderaron los datos en medias y se obtuvo DE (desviación estándar) de la población. Fuente: Expedientes clínicos

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD POR PROTOCOLO EN PACIENTES CON LLA

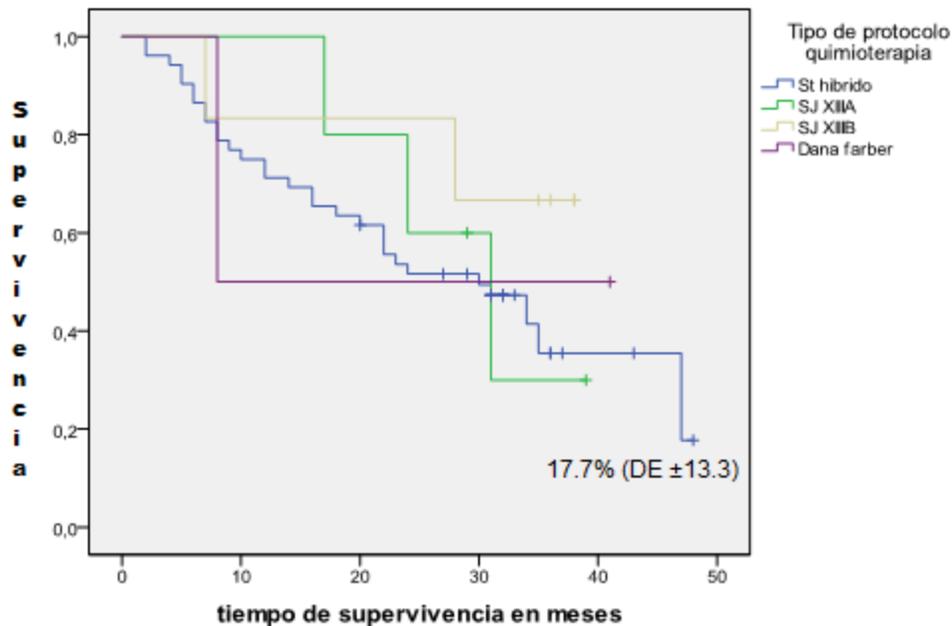


Figura 16 .En esta curva podemos observar que el único protocolo que alcanzó la supervivencia libre de enfermedad a 48 meses fue el protocolo ST Jude Híbrido con SLE de del 17.7%(DE ±13.3).).Para el análisis se utilizaron las curvas de Kaplan- Meier se ponderaron los datos en medias y se obtuvo DE (desviación estándar) de la población. Fuente: Expedientes clínicos

En el protocolo St. Jude XIII a, se analizaron 100% (n=5) pacientes de cuales el 60% (n=3) presentó recaída de la enfermedad y el 40% (n=2) vigilancia de la enfermedad. El 60% (n=3) de los pacientes fallecieron, 40% (n=2) están vivos .Ningún paciente que falleció estaba en estatus de vigilancia. El 100% (n=5) tenían la estratificación de riesgo alto. La supervivencia libre de enfermedad a 48 meses fue de 0 para los 5 pacientes, La mayor supervivencia observada fue a los 17 meses de diagnóstico con 80%(DE ±17.6), seguida con 60%(DE ±21.9) a los 24 meses del diagnóstico, 30% (DE ±23.9) a los 31 meses del diagnóstico. Se obtuvo una media de 29.2% (DE ±3.73) (IC del 95%). (Figura 16 y Tabla 2).

En el protocolo St. Jude XIII b, se analizaron 100% (n=6) pacientes de cuales el 33.3% (n=2) presentó recaída de la enfermedad y el 66.6% (n=4) vigilancia de la enfermedad. El 33.3% (n=2) de los pacientes fallecieron, 66.6% (n=4) están vivos y ninguno de las pacientes vivos presenta recaída. Todos los pacientes que fallecieron estaban en recaída. El 66.6% (n=4) tenían la estratificación de riesgo alto, el 33.3% (n=2) estratificación de riesgo habitual .La supervivencia libre de enfermedad a 48 meses fue de 0 para los 6 pacientes, La mayor supervivencia observada fue a los 7 meses de diagnóstico con 83%(DE ±15.2), seguida con 66.7%(DE ±21.9) a los 28 meses. Se obtuvo una media de 31.16% (DE ±4.65) (IC del 95%). (Figura 16 y Tabla 2).

En el protocolo Dana Farber se analizaron 100% (n=2) pacientes de cuales el 50% (n=1) presento recaída de la enfermedad y el 50% (n=1) vigilancia de la enfermedad. El 50% (n=1) de los pacientes fallecieron, 50% (n=1) están vivos y ninguno de las pacientes vivos presenta recaída. Todos los pacientes que fallecieron estaban en recaída. El 100% (n=2) tenían la estratificación de riesgo alto. La supervivencia libre de enfermedad a 48 meses fue de 0 para los 2 pacientes, La mayor supervivencia observada fue a los 8 meses de diagnóstico con 50%(DE \pm 35.4). Se obtuvo una media de 29.64% (DE \pm 2.173) (IC del 95%) (Figura 16 y Tabla 2).

ESTATUS DEL PACIENTE POR PROTOCOLO

Tipo de Protocolo Quimioterapia	N	n Vigilancia	%	n Recaídas	%
SJ hibrido	52	19	29.2	33	50.7
SJ XIII A	5	2	3	3	4.6
SJ XIII B	6	4	6.1	2	3
Dana Farber	2	1	1.5	1	1.5
Total	65	26	40	39	60

Tabla 2: En esta tabla podemos observar el porcentaje de pacientes en vigilancia y recaída de acuerdo al tipo de protocolo utilizado. Fuente: Expedientes clínicos

Al realizar la comparación de los protocolos por medio del test logarítmico de Long-Rank (Mantel-Cox) no se encontró una diferencia significativa del número de pacientes tratados por los diferentes tipos de protocolos de quimioterapia ($p < 0.692$) lo cual muestra que no hay una significancia, lo cual puede ser por el número de pacientes que fueron comparados.

El análisis por estratificación por riesgo en los pacientes con diagnóstico de LLA se analizaron 100% (n=65) pacientes de cuales el 60% (n=39) fueron de riesgo alto y el 40%(n=26%) fueron de riesgo habitual .En los pacientes de riesgo alto la mayor supervivencia libre de enfermedad observada fue a los 2 meses de diagnóstico con 97.4%(DE \pm 2.5), seguida con 69.2%(DE \pm 7.4) a los 12 meses del diagnóstico, 53.6% (DE \pm 7) a los 22 meses ,35 %(DE \pm 8.9) a los 35 meses del diagnóstico. Se obtuvo una media de 25.35% (DE \pm 2.456) (IC del 95%). En los pacientes de riesgo habitual la mayor supervivencia libre de enfermedad observada fue a los 2 meses de diagnóstico con 96.2%(DE \pm 3.8), seguida con 76.9%(DE \pm 8.3) a los 12 meses del diagnóstico, 69.2% (DE \pm 9.1) a los 23 meses ,56.7%(DE \pm 9.9) a los 31 meses del diagnóstico y a los 48 meses de 28.3% (DE \pm 20.6). Se obtuvo una media de 34.03% (DE \pm 3.27) (IC del 95%) (Figura 17)

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD POR RIESGO EN PACIENTES CON LLA

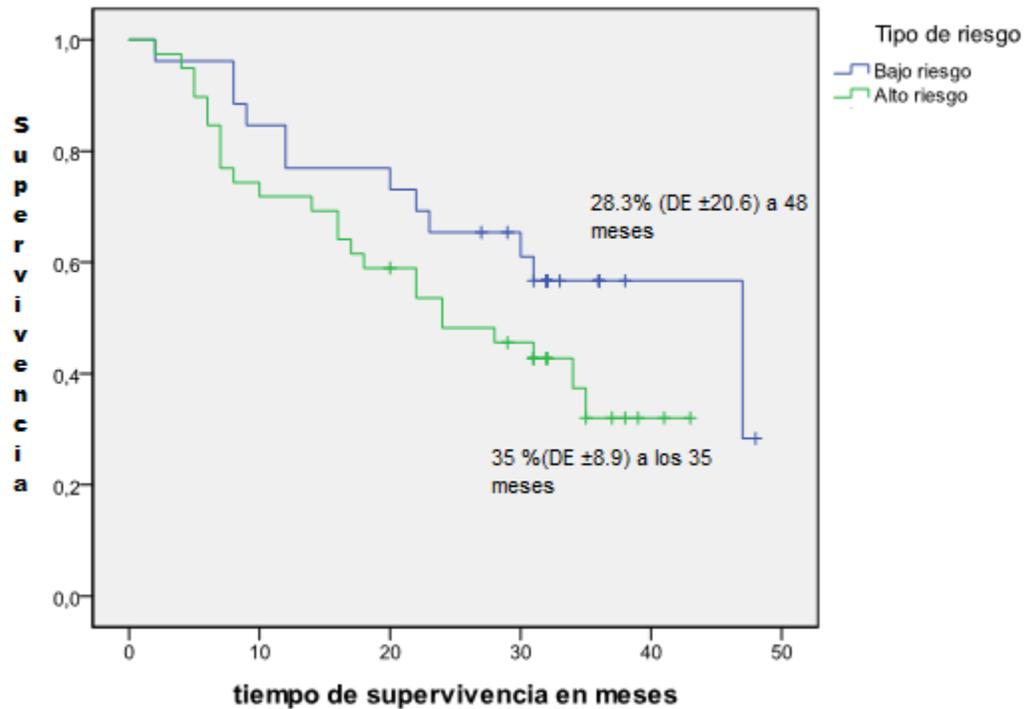


Figura 17 .En esta curva podemos observar que los pacientes con riesgo habitual alcanzaron un SLE a 48 meses de 28.3% (DE \pm 20.6) en comparación con los pacientes de riesgo alto que solo alcanzaron una SLE a 35 meses con SLE 35 %(DE \pm 8.9).Para el análisis se utilizaron las curvas de Kaplan- Meier se ponderaron los datos en medias y se obtuvo DE (desviación estándar) de la población. *Bajo riesgo=Riesgo Habitual Fuente: Expedientes clínicos

Al realizar la comparación por medio del test logarítmico de Long-Rank (Mantel-Cox) no se encontró una diferencia significativa por estratificación por riesgo ($p=0.127$) lo cual muestra que no hay una significancia, lo cual puede ser no porque se comparó en proporción igual a los pacientes de acuerdo al tipo de riesgo.

DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más común en niños, los avances en su estudio y tratamiento se han visto reflejados en las tasas de curación general que han mejorado desde prácticamente cero en la década de los 1950 hasta actualmente supervivencia libre de enfermedad de 75% a 85%.⁴ Siendo de especial relevancia para la evaluación de efectividad de los protocolos de tratamiento utilizados. La efectividad del tratamiento como hemos visto en este y otros estudios se estudia mediante curvas a largo plazo de supervivencia libre de enfermedad, que han sido extensamente documentados en distintos estudios (St. Jude, Dana-Farber Cancer Institute).^{12, 17}

La incidencia de LLA es mayor entre los niños que en niñas, y esta diferencia es mayor en la pubertad en niños. En los primeros estudios, el sexo masculino fue un factor pronóstico claramente considerado. Por lo menos algunos de los resultados inferiores en los niños se han relacionado con la mayor incidencia de factores pronósticos adversos, incluyendo un mayor porcentaje de inmunofenotipo de células T y pocos casos con un índice de ADN favorable. Aunque los resultados han mejorado con la terapia moderna, los niños siguen teniendo una incidencia ligeramente mayor y un peor pronóstico que las niñas en la mayoría de las categorías de la enfermedad; en nuestro estudio la prevalencia fue mayor para el sexo masculino presentando mayor riesgo de recaída, mayor prevalencia de estratificación de riesgo alto y una cuenta leucocitaria mayor al momento del diagnóstico.^{3, 4,7}

Se analizó que la prevalencia de inmunofenotipo en nuestra población fue el inmunofenotipo B lo cual no es diferente a lo publicado en la literatura en donde el inmunofenotipo Pre B está presente en alrededor del 70% de todas las LLA en niños mexicanos, con una frecuencia del inmunofenotipo T₇,⁸, con cerca del 23% lo cual si difirió con nuestra población de estudio en donde se presentó en menos del 10% de la población.

El pico de edad de aparición está entre los 2 y 4 años, pero vuelve a tener un pico entre los 6 y 8 años.⁵ También hay una relación entre la edad al momento del diagnóstico y el resultado del tratamiento. Los pacientes menores de 1 años y pacientes mayores de 10 años de edad tienen un peor pronóstico en comparación con los niños en el grupo de edad intermedia. El peor pronóstico ha sido tradicionalmente para los niños con LLA que tienen menos de un año al momento del diagnóstico⁸; en nuestra población de estudio el grupo que más se presentó fue el grupo de edad de 1-10 años 58.46% siendo esto no diferente con lo reportado en la literatura .

El recuento inicial de leucocitos y la edad son las dos características universalmente aceptados como factores pronósticos, en la mayoría de los casos, el recuento de leucocitos inicial conserva su importancia después de ser ajustado por otros criterios. Hay una relación lineal entre el recuento leucocitario inicial y los resultados en niños con LLA, los niños con cuenta leucocitaria mayor de 50.000 cel./mm³ (aproximadamente el 20% de los niños con LLA) se reconoce con los más pobres pronósticos una SLE del 60-65% a 5 años en comparación con una cuenta leucocitaria menor a 50.000 cel./mm³ con una SLE del 80-85% a 5 años⁸; en nuestro estudio la cuenta leucocitaria que más prevalencia tuvo fue la cuenta leucocitaria menor de < de 50,000 cel./mm³ en un 80% .y la cuenta > de 50,000 cel./mm³ en un 20% lo cual no fue difiere con lo reportado en la literatura .

Se investigó mediante curvas de Supervivencia de Kaplan-Meier y se comparó por medio del test de Long Rank la Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en un periodo de 5 años (2004-2009) en el Hospital del Niño DIF donde se obtuvo una SLE del 20.7% que es muy baja en comparación con los protocolos quimioterapéuticos de tratamiento St. Jude , Dana Farber , BFM la repercusión de la mortalidad es muy alta, de acuerdo a lo revisado en los datos de los expedientes se encontró que la mala asignación de riesgo fue un factor fundamental para la recaída , esto se puede corroborar con todos los pacientes con diagnóstico de LLA de alto riesgo manejados con el protocolo St. Jude Híbrido que se encuentran fallecidos con recaída y los pacientes sobrevivientes hasta la fecha se encuentran en vigilancia porque la asignación de riesgo fue la adecuada. También encontramos que la metodología, los tiempos del protocolo de tratamiento fue mal llevada. No se realizó estudio de ploidía , índice de DNA, estudios citogenéticos, no hubo evaluaciones en el día 14 y al final de la inducción, ni se dio dentro del protocolo de tratamiento ventana esteroidea.^{8,17}

CONCLUSIONES

- Los resultados demográficos (edad de presentación, género más frecuente) y de estratificación de riesgo (edad y cuenta leucocitaria), inmunofenotipo fueron semejantes a los reportados en la literatura nacional e internacional no habiendo diferencias en nuestra población.
- La supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de LLA encontrada se reportó en 20.7%.
- Observamos con 2 años de seguimiento a la fecha una tasa de mortalidad y recaída inferior al 10% posterior al cambio de protocolo y asignación adecuada de riesgo.
- Se sugiere continuar el estudio en dos líneas de investigación, la primera línea estudiar un nuevo grupo de pacientes en el periodo 2010-2014 y la segunda línea de investigación el seguimiento de aplicación de protocolos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Rivera L. Inmunofenotipo de las leucemias agudas. En: Rivera L, Hemato-oncología pediátrica principios generales. Editores de Textos Mexicanos; México. I, 2006: 157-93
- 2.-Malcolm A, Nita L, Sean F et al. Outcomes for Children and Adolescents with Cancer Challenges for the Twenty-First Century, *J. Clin Oncol*, 2010; 28: 2625-34.
- 3.-RiverL, Meza C, Cárdenas C et al. Immunophenotypes in Mexican Children with acute lymphoblastic leukemia: An experience from a single institution. *Intl J. Ped He/Oncol*, 1996; 3:57-62
- 4.-Mejía A. Ortega Á, Fajardo G. et al. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. *RevMed IMSS*. 2005; 43: 323-33.
- 5.- Rivera L. Generalidades del Cáncer Infantil. En: Rivera L, Protocolos técnicos de cáncer en niños. Editores de Textos Mexicanos; México. 1era, 2010:1-8.
- 5.-Mejía A: Incidence of leukemia's in children from El Salvador and México City between 1996 and 2000: *BMC Cancer*. 2005; 5: 1-9.
6. - Malcolm A, Nita L, Sean F et al Outcomes for Children and Adolescents With Cancer Challenges for the Twenty-First Century, *J. Clin Oncol*, 2010; 28: 2625-34.
- 7.-FajardoG, Juárez O, González M, et al. Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS, *RevMed IMSS*. 2007; 45: 579-92
- 8.-Margolin R. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Margolin R, Rabin P, Steuber et al, Principles and practice of pediatric Oncology. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. VI, 2010: 417-559
- 9.-Rendon M., Reyes Z, Villasis K et al, Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas, *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012; 69: 153-63.
- 10.-Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study, *Blood* .2008; 12: 5477-85.
- 11.-Rivera GK, Pike D, Sione JV , et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia-30 years' experience at St. Jude Children research hospital, *N. Engl J Med*. 2009; 329: 1289-95
- 12.-. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE et al Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985–2000). *Leukemia. Leucemia* .2010; 24: 320–34
- 13.-Archivos clínicos, Hospital del Niño DIF; Seguro popular servicio de hemató-oncología. 2003-2009.

- 14.-Alarcon S, Cortes A. Tesis para obtener el Título en Pediatría. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hospital del Niño DIF, 200. Factores asociados a Mortalidad Temprana (Inducción a la remisión) en niños con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital del Niño DIF. 27h.
- 15.-Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95, *Blood*. 2008; 9: 4477-89
- 16.-Sun XF, Zhen ZJ, Xiang XF, et al. Efficacy of modified B-NHL-BMF90 protocol an anaplastic T-cell lymphoma in children and adolescents, *J Chinese of cancer*. 2009; 28: 1-6.
17. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood*.2004; 104: 2690-96.
- 18.-Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al. Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004), *Lancet Oncol*; 10: 957-66.
- 19.-Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience, *Cancer*. 2004; 101: 1677-84.
- 20.-Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries 1992-200, *HaematolOncol*.2005; 131: 50-8.
- 21.-Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia, *J ClinOncol*. 1996; 14: 18-24.
- 22-Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al.: Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia, *Blood*. 2007;29:896-04.
- 23.-Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation, *N Engl J Med*. 2009; 360: 2730-41.
- 24.-Julio C, Meenakshi D, Stephen J. Lauer et al. Isolated CNS Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Intensive Systemic Chemotherapy and Delayed CNS Radiation: A Pediatric Oncology Group Study, *J. ClinOncol*.2005; 24: 3142-49.
- 25.-Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al. Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004), *Lancet Oncol*; 10: 957-66.
- 26.Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, 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: 355-70.

27.-Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report, *Leukemia*. 2010; 24: 285-97.

28. - Rubnitz JE. International Collaborative Treatment Protocol for infants Under One Year with Acute Lymphoblastic Leukemia: *Leukemia*. 2003; 27:1-50.

ANEXO 1

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del Paciente: _____

No. De Expediente: _____

Diagnóstico: _____

Fecha del diagnóstico: ____/____/____ (día/mes/año)

Sexo: M F

Edad:

- 1. Menos de 1 año
- 2. 1 año a 10 años
- 3. Más de 10 años

Leucocitos (al momento del diagnóstico)

- 1. Menor de 50 mil
- 2. Mayor de 50 mil

Inmunofenotipo

- 1. B
- 2. T
- 3. No se realizo

Estratificación

- 1. Riesgo Alto
- 2. Riesgo Bajo

Protocolo de Tx:

- 1. St. Jude XIIIA
- 2. St. Jude XIIIB
- 3. St. Jude Hibrido
- 4. Dana Farber

Defunción Sí No

Vivo Sí No

Recaída Sí No

Vigilancia Sí No

Fecha de recaída: ____/____/____ (día/mes/año)

Fecha de vigilancia: ____/____/____ (día/mes/año)

ANEXO 2

RESUMEN DE RESULTADOS

	n=	%	Supervivencia
Genero			
Hombres	34	52.31	
Mujeres	31	47.69	
Total	65	100	
Edad			
Menores de 1 año	6	9.23	
1-10 años	38	58.46	
Mayores de 10 años	21	32.3	
Inmunofenotipo			
B	59	90.7	
T	5	7.69	
No se realizo	1	1.5	
Cuenta leucocitaria			
<50,000 cel./mm ³	52	80	
>50,000 cel./mm ³	13	20	
Estratificación de riesgo			
Riesgo Alto	39	60	
Riesgo Bajo	26	40	
Mortalidad			
Hombres	18	54.4	
Mujeres	15	45.4	
General	33	50.7	
Estatus del Paciente			
Vigilancia	26	40	
Recaída	39	60	
Supervivencia 48 meses (todos los protocolos) SLE			20.7%(DE ±8.9).
Supervivencia Global			22.4%(DE ±16.3)
SLE Riesgo Alto			28.3%(DE ±20.6).
SLE Riesgo Bajo			35%%(DE ±8.9).