



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



PROYECTO TERMINAL

***“EFECTOS TARDÍOS DE LA QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA EN LOS PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE SE ENCUENTRAN EN VIGILANCIA EN
UN PERIODO COMPRENDIDO DE 2012 AL 2017 EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF
HIDALGO”***

QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO

LAURA LIZETH MARTÍNEZ RODRÍGUEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

M.C. ESP. NOÉ PÉREZ GONZÁLEZ
PROFESOR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA

DR. EN C. JOSUÉ VIDAL ESPINOSA JUÁREZ
JEFE DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO
ASESOR METODOLÓGICO

M.C. ESP. ELIANNETH REY HELO
MÉDICA ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
ASESORA CLÍNICA

MTRA. EN C. CLAUDIA TERESA SOLANO PÉREZ
ASESORA UNIVERSITARIA

DR. EN C. LYDIA LÓPEZ PÓNTIGO
ASESORA UNIVERSITARIA

PACHUCA DE SOTO, HGO., NOVIEMBRE DE 2019.

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado:

“EFECTOS TARDÍOS DE LA QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA EN LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE SE ENCUENTRAN EN VIGILANCIA EN UN PERIODO COMPRENDIDO DE 2012 AL 2017 EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN **PEDIATRÍA MÉDICA**, QUE SUSTENTA LA MÉDICO CIRUJANO:

Laura Lizeth Martínez Rodríguez

Pachuca de Soto, Hgo., Noviembre de 2019.

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD.

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA.

M.C. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

MTRA. CLAUDIA TERESA SOLANO PÉREZ
ASESORA UNIVERSITARIA

DRA. LYDIA LÓPEZ PÓNTIGO
ASESORA UNIVERSITARIA

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO.

M.C. ESP. FELIPE ARTEAGA GARCÍA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO.

M.C. ESP. NOÉ PEREZ GONZÁLEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRÍA MÉDICA.

DR. EN C. JOSUÉ VIDAL ESPINOSA JUÁREZ
JEFE DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF
ASESOR METODOLÓGICO.

M.C. ESP. ELIANNETH REY HELO
MÉDICA ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA ASESORA CLÍNICA.



HNDH-CEI. Of. No. 1734/10/2019

Dra. Laura Lizeth Martínez Rodríguez
Residente de III año de Pediatría
Presente

Pachuca, de Soto Hgo., a 04 de noviembre del 2019.

ASUNTO: Impresión de Tesis

Por medio de la presente hago de su conocimiento que derivado de la revisión del proyecto de investigación titulado **"Efectos tardíos de la quimioterapia en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que se encuentran en vigilancia en un periodo Comprendido del 2012 al 2017 en el Hospital del Niño DIF Hidalgo"**, es aceptado para su impresión.

Al mismo tiempo le informo que deberá proporcionar dos copias del documento impreso en la coordinación de Enseñanza e Investigación para ser enviada a la biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

VoBo
Dra Lyda López Fortigo

Atentamente

Dr. Josué Vidal Espinosa Juárez
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Del Hospital del Niño DIF Hidalgo

C. c.p Expediente.

JVEJ/mpr*



Vo.Bo.
Solano P.
C.T.

Dra. Claudia Solano Pérez
Asesor Metodológico UAeH

AGRADECIMIENTOS

A Dios que diario me muestra lo importante que soy para él, gracias por darme fortaleza y valor para seguir adelante, cuidar de mis pasos y poner a diario ángeles en mi camino que me hacen la vida más feliz.

Después agradecer a mis padres Ignacia y Manuel, que me dieron la mejor herencia del mundo que son la honestidad y el amor, me educaron con el ejemplo y siempre han tenido fuerza para seguir apoyándome, me inculcaron las reglas básicas de la vida, me dieron educación y me enseñaron el respeto a los demás, pero sobre todo me enseñaron a nunca rendirme, levantarme diario y seguir adelante, es una fortuna tenerlos como padres.

A mi hermano Luis Alberto por cada palabra de ánimo, por enseñarme a construir casas con sábanas y triunfos a través de los sueños. A mis abuelos, Carmela, Agustina, Alejo y Félix, sé que me están guiando desde un lugar mejor.

A mis amigos de residencia que se convirtieron en mi segunda familia, gracias por cada lágrima compartida, por cada abrazo y sobre todo por todas las risas, sin duda no hubiera podido lograrlo sin el gran equipo que formamos, los amo a todos.

A todos los doctores y maestros que contribuyeron a mi formación en estos tres años, gracias por cada aprendizaje, regaño y tiempo compartido, por ofrecer su vida a la enseñanza diaria dentro de los hospitales.

Finalmente, una dedicatoria especial a todos nuestros guerreros, nuestros pacientes oncológicos, que cada día luchan contra esta enfermedad y nos demuestran que los límites no existen, esta tesis fue realizada con los pacientes que se encuentran en vigilancia, pero va dedicada para aquellos que se fueron antes, a todos los que se quedan en nuestros corazones.

*“Siempre que alivies el dolor de otro ser humano, tu vida no será en vano”
Helen Keller*

INDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACIÓN	4
OBJETIVOS	5
<i>Objetivos Generales</i>	5
<i>Objetivos específicos</i>	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
HIPÓTESIS	6
MÉTODOS	6
<i>Definición espacial y temporal</i>	6
<i>Tipo de Investigación</i>	6
<i>Selección de la población</i>	7
Criterios de inclusión	7
Criterios de exclusión	7
Criterios de eliminación	7
Marco Muestral	7
<i>Definición operacional de variables</i>	7
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	9
ANÁLISIS Y METODOS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS	9
MARCO TEÓRICO	10
<i>Epidemiología</i>	10
<i>Leucemia Linfoblástica Aguda</i>	10
<i>Clasificación</i>	11
<i>Panorama Genético</i>	12
<i>Factores de Riesgo</i>	12
<i>Manifestaciones clínicas</i>	14
<i>Tratamiento</i>	15
<i>Efectos Tardíos</i>	17

ANÁLISIS	21
CONCLUSIONES	26
RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS	27
BIBLIOGRAFÍA	28

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de las variables independientes para evaluar los efectos tardíos.

Tabla 2. Efectos tardíos causados por el tratamiento quimioterapéutico y seguimiento del estado de salud.

Tabla 3. Características de los pacientes en fase de vigilancia en el Hospital del Niño DIFH Hidalgo (HNDIF Hidalgo) de 2012 al 2017.

Tabla 4. Patologías encontradas en los pacientes en seguimiento por alergología en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en fase de vigilancia en un periodo de 2012 al 2017.

Tabla 5. Patologías encontradas en los pacientes en seguimiento por neurología en los pacientes con LLA en fase de vigilancia en un periodo de 2012 al 2017.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Relación de hombres y mujeres con LLA en fase de vigilancia en un periodo de 2012 al 2017 en el Hospital Del Niño DIF Hidalgo.

Figura 2. Edad al diagnóstico de los pacientes con LLA en fase de vigilancia en un periodo de 2012 al 2017 en el Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Figura 3. Porcentaje de efectos tardíos presentados en los niños con LLA en fase de vigilancia en el Hospital del Niño DIF Hidalgo de 2012 al 2017.

Figura 4. Alteraciones endocrinológicas más frecuentes encontradas en los pacientes con LLA en fase de vigilancia en un periodo de 2012 al 2017.

INTRODUCCIÓN

La OMS define al cáncer como un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de las células que puede aparecer en cualquier parte del cuerpo y es la principal causa de muerte a nivel mundial.

En la edad pediátrica la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representa el 25% del total de todos los tipos de cáncer, en edades que comprenden desde los 0 a los 14 años, hay un predominio discreto en la población masculina y de raza blanca (1). Existen diversos factores genéticos y ambientales que pueden explicar la patogénesis de la enfermedad, a diferencia de la edad adulta los estilos de vida influyen poco en el desarrollo de la LLA, el origen de esta enfermedad se ha determinado como multifactorial: genético, hereditario y factores ambientales. Las manifestaciones clínicas son varias e inespecíficas, desde signos y síntomas hematológicos, hasta manifestaciones articulares que pueden incrementar el número de diagnósticos diferenciales y retrasar el diagnóstico oportuno (2); las manifestaciones clínicas clásicas se distinguen por: astenia, adinamia, fiebre, palidez de tegumentos, sangrado, infecciones, dolor óseo, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías. El diagnóstico se basa en datos clínicos, biometría hemática, aspirado de médula ósea, inmunofenotipo y cariotipo. La aparición del cromosoma Filadelfia se ha determinado como factor de mal pronóstico (3).

A partir del inicio de los años sesenta con el advenimiento de los protocolos de administración de quimioterapia, así como el reconocimiento de las urgencias oncológicas, la tasa de curación de los niños con leucemia se ha incrementado, logrando una sobrevida que va desde el 30% en países subdesarrollados hasta el 80% en países desarrollados, incrementando la sobrevida de los pacientes con cáncer e incrementado los efectos adversos de forma aguda como las toxicidades y las complicaciones tardías que se pueden presentar al finalizar la terapia, persistiendo años después del diagnóstico inicial, dejando secuelas que incrementan la morbilidad y generan daño a distintos órganos y sistemas (4).

La identificación de patologías asociadas pueden ser problemas óseos, cognitivos, memoria, comprensión, toxicidad gonadal, disfunción sexual, entre otros, es fundamental para organizar la asistencia de los supervivientes.

ANTECEDENTES

De acuerdo a lo publicado por el National Cancer Institute en el 2019 se reportaron 16.9 millones de sobrevivientes de cáncer y se espera que para el 2029 se incremente un 29.1% (6), de los cuales 429.000 fueron diagnosticados por primera vez cuando eran menores de 20 años. Casi el 84 % de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en Estados Unidos de América, logran sobrevivir al cáncer, lo que incrementa el interés por las complicaciones a largo plazo.

Un sobreviviente de cáncer es aquella persona que no presenta signos de cáncer después de concluido en tratamiento, sin embargo, existe otra definición que considera a los pacientes sobrevivientes del cáncer como aquellos pacientes que presentaron cáncer, soportaron la enfermedad y sobrevivieron posterior a ella; según esta definición la supervivencia al cáncer comienza desde el diagnóstico de la enfermedad (7).

A los efectos adversos que se presentan en los pacientes oncológicos posterior al tratamiento oncológico se le denominan efectos tardíos, existe un estudio de Supervivencia del Cáncer Infantil (CCSS) financiado por el Instituto Nacional del Cáncer (INC) y que se inició en 1994 con el fin de describir y comprender los efectos tardíos y poder incrementar la supervivencia y disminuir los efectos adversos y la morbilidad. Se han creado herramientas disponibles para los sobrevivientes del cáncer, la nueva edición comprende una guía también para las familias, como segunda herramienta. En el 2007 se creó en Estados Unidos de América una lista de clínicas donde se presta atención y seguimiento a los niños sobrevivientes de cáncer y se creó el acceso gratuito por la revista New England Journal of Medicine (NEJM) donde se pueden consultar artículos recientes sobre los sobrevivientes del cáncer infantil (8).

Existen diversos recursos a nivel internacional que trabajan con socios públicos y privados para crear e implementar estrategias para los niños sobrevivientes de cáncer; el COG (Children's Oncology Group) ofrece un manual a las familias con información confiable sobre el tratamiento, apoyo y atención médica de seguimiento para niños y personas jóvenes con cáncer. El Centro de Recursos de Oncología Pediátrica (The Pediatric Oncology Resource Center) ofrece información sobre la supervivencia del cáncer incluyendo una lista de clínicas de seguimiento. La oficina para la Supervivencia del Cáncer (OCS, por sus siglas en inglés) tiene como objetivo mejorar la calidad y la duración de la supervivencia de todas las personas diagnosticadas con cáncer y minimizar o estabilizar los efectos adversos que se presentan durante la supervivencia del cáncer, realiza investigaciones que evalúan y tratan

los efectos físicos, psicológicos, sociales y económicos a corto y a largo plazo del cáncer y su tratamiento entre sobrevivientes pediátricos de cáncer y sus familias (9, 10).

Diversos estudios han intentado evaluar la supervivencia infantil y los efectos tardíos presentados por estos pacientes. En México en la Gaceta Médica Mexicana, se publicó un artículo de casos y controles en el 2016 donde se incluyeron 25 pacientes con diagnóstico de LLA en fase de vigilancia, donde se concluyó que el antecedente de recibir radioterapia como parte del tratamiento es un factor de riesgo para el desarrollo de anomalías puberales (11). En el Hospital Infantil de México Federico Gómez también se realizó un estudio para evaluar la estructura de las unidades médicas y su relación con la supervivencia de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, encontrando una asociación positiva entre las unidades mejor equipadas y la supervivencia de los pacientes (12).

JUSTIFICACIÓN

La leucemia linfoblástica aguda representa el cáncer más frecuente en la edad pediátrica, en los últimos años se han desarrollado diversos protocolos de quimioterapia con el fin de aumentar la sobrevida de los pacientes, alcanzando tasas de curación de hasta el 80% en países desarrollados, sin embargo, en países de ingresos medios o bajos la sobrevida apenas alcanza un 20%; en México la sobrevida oscila en un 50%. Con el aumento de la sobrevida en estos pacientes los efectos tardíos de la quimioterapia también han aumentado, por lo que la correcta identificación de los mismos puede ayudar a crear estrategias para su manejo y seguimiento.

En México existe un listado de las Unidades Médicas Acreditadas para la Atención Médica Oncológica en menores de 20 años categorizado por entidad federativa y tipo de acreditación vigente (hematopatías malignas, tumores sólidos del Sistema Nervioso Central (SNC), tumores sólidos fuera del SNC y trasplante de médula ósea) (5). El Hospital del Niño DIF Hidalgo se encuentra dentro de las Unidades Médicas Acreditadas para la Atención Médica Oncológica en menores de 20 años, siendo la única institución en el Estado con acreditación vigente para tratar hematopatías malignas, tumores del sistema nervioso central (SNC) y tumores sólidos fuera del SNC.

El presente estudio tiene como objetivo describir las características clínicas y los efectos tardíos que presenta la población del Hospital del Niño DIF Hidalgo que se encuentra en fase de vigilancia con padecimiento de base de leucemia linfoblástica aguda; y una vez identificados los efectos tardíos más frecuentes, desarrollar y establecer un plan integral para la asistencia al largo plazo de los supervivientes de cáncer.

OBJETIVOS

Objetivos Generales

- Describir los efectos tardíos de la quimioterapia en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que se encuentran en vigilancia en el periodo de 2012 a 2017 en el Hospital Del Niño DIF Hidalgo.

Objetivos específicos

- Describir las complicaciones endocrinológicas que presentan los pacientes con LLA que se encuentran en vigilancia en un periodo comprendido de 2012 al 2017.
- Describir las complicaciones cardiológicas que presentan los pacientes con LLA que se encuentran en vigilancia en un periodo comprendido de 2012 al 2017.
- Describir las complicaciones óseas que presentan los pacientes con LLA que se encuentran en vigilancia en un periodo comprendido de 2012 al 2017.
- Describir las complicaciones audiológicas que presentan los pacientes con LLA que se encuentran en vigilancia en un periodo comprendido de 2012 al 2017.
- Describir las complicaciones dentales que presentan los pacientes con LLA que se encuentran en vigilancia en un periodo comprendido de 2012 al 2017.
- Describir las complicaciones neurológicas que presentan los pacientes con LLA que se encuentran en vigilancia en un periodo comprendido de 2012 al 2017.
- Describir las complicaciones gastrointestinales que presentan los pacientes con LLA que se encuentran en vigilancia en un periodo comprendido de 2012 al 2017.
- Describir las complicaciones oftalmológicas que presentan los pacientes con LLA que se encuentran en vigilancia en un periodo comprendido de 2012 al 2017.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neoplasias malignas representan un problema de salud importante en nuestra sociedad, la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica presenta tasas de curación que van en incremento con el uso de protocolos individualizados, manejo de la toxicidad y detección oportuna de las urgencias oncológicas en los centros especializados, con el fin de prevenir desenlaces fatales; con esto la sobrevivencia aumenta cada año, por lo que ahora la nueva problemática a la que nos enfrentamos son los efectos tardíos que presentan estos pacientes que sobrevivieron al cáncer y la forma en la cual podemos incidir para prevenirlas y tratarlas oportunamente.

Cuestión por cual, es de suma importancia brindar seguimiento a los pacientes en vigilancia y realizar una detección oportuna de las mismas, para brindar un tratamiento adecuado. El reconocimiento del problema es el primer paso para la prevención.

HIPÓTESIS

Hipótesis 0: Los pacientes con leucemia linfoblástica que recibieron quimioterapia y radioterapia en las fases de inducción, consolidación y mantenimiento no presentan efectos tardíos en la fase de vigilancia.

Hipótesis 1: Los pacientes con leucemia linfoblástica que recibieron quimioterapia y radioterapia en fase de inducción, consolidación y mantenimiento presentan efectos tardíos en fase de vigilancia.

MÉTODOS

Definición espacial y temporal

Tiempo: Periodo comprendido del 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2017.

Lugar: Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Sujeto de estudio: Pacientes pediátricos de 1 a 17 años al momento del diagnóstico, con padecimiento de leucemia linfoblástica aguda que se encuentran en fase de vigilancia.

Tipo de Investigación

Tipo de estudio: longitudinal, mixto (variables cualitativas y no cuantitativas), retrospectivo, no participante, descriptivo.

Epidemiológico de base hospitalaria.

Recolección de datos clínicos de los expedientes en el periodo 2012—2017 usando Software Histoclin 2.0 como base de datos. Lista de cotejo: COG Long Term Follow-Up Guidelines (www.survivorshipguidelines.org.)

Selección de la población

Criterios de inclusión

- Pacientes con leucemia linfoblástica aguda que en el periodo de 2012 al 2017 que se encuentran en fase de vigilancia
- Pacientes hombres y mujeres de 1 a 17 años al momento del diagnóstico
- Atendidos en el Hospital del Niño DIF Hidalgo

Criterios de exclusión

- Pacientes que se encontraban en vigilancia y que cursaron con recaída a cualquier órgano
- Pacientes que posterior a la vigilancia abandonaron el seguimiento en la consulta externa

Criterios de eliminación

- Pacientes con seguimiento en otras unidades de salud
- Pacientes que fallecieron durante el tratamiento

Marco Muestral

Se recolectaron datos de los pacientes en periodo de vigilancia de 2012 al 2017.

Definición operacional de variables

Tabla 1.- Descripción de las variables independientes para evaluar los efectos tardíos				
Variables Independientes	Conceptual	Operacional	Tipo de Variable	Unidad de Medición
Alteraciones Cardíacas	Alteración a nivel de la función ventricular	Se obtendrá de la información contenida en el expediente	Cuantitativo Continua	% eyección

Alteraciones Dentales	Alteración a nivel de la cavidad bucal	Se obtendrá de la información contenida en el expediente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presencia o ausencia
Alteraciones Endócrinas	Alteración a nivel hormonal (insulina, cortisol, testosterona, LH, FSH, tiroxina) IMC	Se obtendrá de la información contenida en el expediente	Cuantitativa Nominal Dicotómica	Unidades de las hormonas con defecto
Alteraciones Gastrointestinales	Alteración a nivel del tracto gastrointestinal, hepático y pancreático	Se obtendrá de la información contenida en el expediente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presencia o ausencia
Alteraciones Neurocognitivas	Alteración neurológica y de conducta	Se obtendrá de la información contenida en el expediente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presencia o ausencia
Alteraciones Oftalmológicas	Alteración a nivel de la visión	Se obtendrá de la información contenida en el expediente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presencia o ausencia
Alteraciones Renales y Vesicales	Alteración a nivel del sistema renal y urinario	Se obtendrá de la información contenida en el expediente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presencia o ausencia

Segundas Neoplasias	Presencia de una neoplasia diferente a la neoplasia primaria	Se obtendrá de la información contenida en el expediente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presencia o ausencia
---------------------	--	--	--------------------------------------	----------------------

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En todos los casos se revisaron los expedientes donde se seleccionaron para una muestra los pacientes que se encontraban en vigilancia en un periodo de 2012 al 2017 y se obtuvo información respecto a los antecedentes demográficos, clínicos, tratamiento y seguimiento. Se englobaron en diversas categorías, siendo complicaciones neuroendocrinas, cardiovasculares, oftalmológicas, neurocognitivas, alérgicas e inmunológicas. Se describieron las patologías individuales que se presentaron con mayor frecuencia.

ANÁLISIS Y METODOS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS

-Se realizó estadística descriptiva de las variables con medias para variables cuantitativas y frecuencias para variables cualitativas.

- Se realizó estadística inferencial para identificar los efectos tardíos encontrados en los pacientes con vigilancia, tiempo de presentación y el seguimiento de estos.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

La American Cancer Statics Center reporta 3 casos nuevos de cáncer y una defunción por minuto, a nivel mundial englobando adolescentes y adultos. En México el INEGI (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática) reporta de 2011 al 2016 que dos de cada 100 000 habitantes de 0 a 17 años fallecen anualmente por cáncer, siendo ligeramente mayor la tasa de mortalidad en hombres que en mujeres (13,14). El Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS), así como el Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED), informan que cada año mueren alrededor de 2,000 pacientes pediátricos por esta enfermedad en México (15).

De acuerdo con la Dirección General Adjunta de Epidemiología y el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes. Los cinco tipos de cáncer más frecuente en México son en primer lugar leucemias agudas, seguida en orden de frecuencia por linfomas, tumores de sistema nervioso central (intracraneales e intraespinales), neuroblastoma y retinoblastoma.

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad que se caracteriza por la replicación desordenada de las células inmaduras de la serie linfoide, llamados blastos. La tasa de incidencia de 2011 al 2015 reportado por el Cancer Statics Center fue de 13.8 por cada 100 000 habitantes con una incidencia más alta en personas de raza blanca no hispanos y una incidencia en niños de 0 a 14 años de 5.2 por cada 100 000 habitantes en el mismo periodo de tiempo con una mortalidad de 0.7 por cada 100 000 habitantes para el mismo lapso de edad. La tasa de curación actual ha mejorado posterior a los años 60 con el uso de quimioterapia y se ha convertido en una de las enfermedades neoplásicas con el mejor pronóstico, con una tasa de supervivencia en países desarrollados a 5 años arriba del 80% (16).

Leucemia Linfoblástica Aguda

Las teorías señalan que la leucemia linfoblástica aguda se origina de varias lesiones genéticas en las células progenitoras de la sangre, que comprometen la diferenciación hacia la línea celular T o hacia la línea celular B, incluidas las mutaciones en ciertas proteínas que confieren la capacidad de auto renovación de la célula de manera ilimitada y condicionan una detención en una etapa específica del desarrollo, generando células inmaduras que se caracterizan por una replicación clonal, autónoma y anormal de las células (14).

El diagnóstico se basa en la presencia de blastos en médula ósea mayor o igual del 20%, además, evaluación del líquido cefalorraquídeo y determinación de inmunofenotipo, índice de DNA y panel de translocaciones.

Clasificación

Hay diversos criterios para clasificar las leucemias, desde características morfológicas y biología molecular.

Clasificación Franco Americana Británica

Se basa en las características morfológicas de la célula: cromatina, número de nucléolos, citoplasma, basofilia del citoplasma y presencia de vacuolas, clasificándolas en tres grupos:

L1: Son de tamaño celular pequeño, cromatina fina o en grupo, núcleo regular con hendiduras o plicaturas, núcleo indistinguible, citoplasma escaso, basofilia leve y vacuolas ausentes.

L2: Son de tamaño celular grande, cromatina fina, núcleo irregular, puede tener hendiduras, núcleo irregular, nucléolo uno o más grande y prominente, citoplasma moderadamente abundante, basofilia leve y vacuolas ausentes.

L3: Son de tamaño celular grande, cromatina fina, núcleo regular oval o redondo, nucléolo uno o más grande y prominente, citoplasma abundante, basofilia prominente y vacuolas presentes (16).

Inmunofenotipo

Se denomina inmunofenotipo a la clasificación que se realiza dependiendo el origen y grado de maduración. Las células expresan marcadores de superficie, así como marcadores intracelulares específicos de ciertos linajes celulares, lo que se realiza a través de citometría de flujo, calculando el porcentaje de células que expresan ciertos antígenos (17) y dividiéndolo de manera inicial en tres tipos de inmunofenotipo: de células T, células B y células no B/ no T. Para la clasificación de leucemias linfoblásticas se incluyen anticuerpos para antígenos de células T (CD3, CD5 y/o CD7) y antígenos de células B (CD10, CD19, CD20 y CD22), confiriendo con esto no solo la clasificación, sino también factores pronósticos. Los pacientes que presentan fenotipo de células T presentan características clínicas que se asocian a mal pronóstico. En St Jude Children's Research Hospital define a las leucemias agudas bifenotípicas (BAL) cuando las características de 2 linajes se presentan en una misma población de blastos, mientras que las leucemias bilineales son definidas como

características de 2 linajes en distintas poblaciones de blastos de un mismo paciente. En la edad pediátrica el 85% de las LLA son de precursores B (LLA-B) (18).

Panorama Genético

El 75% de los niños con leucemia linfoblástica aguda de precursores B presentan alguna alteración cromosómica detectable por cariotipo FISH o técnicas moleculares. Estas incluyen hiperdiploidía (presencia de >50 cromosomas o índice de ADN >1.16), hipodiploidía (presencia de <46 cromosomas o índice de ADN <1.16) y cromosomas aberrantes que incluyen translocaciones, como: t(12;21) que crea el gen de fusión ETV6-RUNX1 (TEL-AML1), t(1;19) que crea el gen de fusión TCF3-PBX1 (E2A-PBX1), t(9;22) que crea el gen de fusión BCR-ABL (19). La hipodiploidía se asocia con un riesgo muy alto de fracaso del tratamiento y puede clasificarse en casi aneuploidía de 24 a 31 cromosomas e hipodiploidía baja de 32 a 44 cromosomas.

En la leucemia linfoblástica de células T se encuentran también mutaciones en el gen NOTCH1 hasta en el 60% de los casos y rearrreglos cromosómicos en TLX1-HOX11, TLX3-HOX11L2, entre otros.

Factores de Riesgo

Un factor de riesgo es cualquier característica, situación o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad como es el caso del cáncer, en los niños las características asociadas al estilo de vida no tienen un papel predominante.

Existen algunas translocaciones y trastornos genéticos que aumentan el riesgo de que un niño desarrolle leucemia como es el síndrome de Down, que consiste en una copia adicional del cromosoma 21 (trisomía 21). El síndrome de Li-Fraumeni donde se encuentra un cambio en el gen supresor de tumores TP53, condicionando mayor riesgo de padecer diversos tipos de cáncer, incluyendo leucemia. La neurofibromatosis Tipo 1 y la Anemia de Fanconi, también aumentan el riesgo de presentar esta enfermedad.

Algunos problemas hereditarios del sistema inmunitario también incrementan el riesgo de desarrollar LLA como el síndrome de Ataxia-Telangiectasia, síndrome de Wiskott Aldrich, síndrome de Bloom y síndrome de Shwachman-Diamond. También existen factores de riesgo ambientales como la radiación y los hidrocarburos (benceno) que han sido relacionados con un mayor riesgo de leucemias. Existen artículos que relacionan el uso de pesticidas en los hogares durante el embarazo o durante el primer año de nacimiento del bebé sin ser aún concluyentes (20).

Los pacientes se clasifican en riesgo habitual y alto riesgo de acuerdo con ciertas características clínicas, bioquímicas, tipo de leucemia y respuesta inicial al tratamiento. Es importante señalar que el riesgo que presentan es el de falla al tratamiento o recaída. Sin embargo, a los pacientes de alto riesgo se les ofrece un tratamiento más intensivo (21).

Riesgo habitual: Edad entre 1 año y 9 años de edad, sexo femenino, menos de 50 mil cel/mm³ leucocitos al diagnóstico, leucemia linfoblástica aguda de células pre-B o pre-B tempranas, presencia de hiperdiploidía, cromosomas adicionales como el 4, 10 y 17 confieren un mejor pronóstico.

Alto Riesgo: Edad menor de 1 año y mayor de 10 años, sexo masculino, más de 50 mil cel/mm³ leucocitos al diagnóstico, leucemia linfoblástica aguda de células T, falla a la ventana de esteroides, hipodiploidía, infiltración a sistema nervioso central o testicular (órganos santuario), translocaciones t(9;22) y t(4;11) (22).

Los grupos de estudio de Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) y la Asociación Italiana de Hematología Pediátrica (AIEOP) realizaron estudios recientes donde evaluaron la enfermedad mínima residual y concluyeron que es el indicador con mayor pronóstico en Leucemia Linfoblástica Aguda de células T y B (23).

Un estudio colaborativo del año 2000 realizado por el grupo Berlin Frankfurt Münster y la Asociación Italiana de hematología pediátrica, (AIEOP-BFM ALL 2000) siendo un ensayo clínico prospectivo a gran escala en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, en el que PCR-ERM medido en 2 puntos de tiempo, días 33 y 78 de tratamiento, se utilizó para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo estándar, intermedio y alto y así determinar el tratamiento post-inducción

-Riesgo estándar: No hay presencia de enfermedad mínima residual (EMR $<10^{-4}$)

-Riesgo intermedio: Presencia a la semana 5 de EMR y en la semana 12 con EMR $<10^{-4}$

-Riesgo alto: los pacientes con EMR alta ($\geq 10^{-4}$) en la semana 12

En este esquema de clasificación el inmunofenotipo, el cálculo de la cuenta leucocitaria y el estado del SNC no se cuentan como pronóstico, los pacientes con t(9;22)(q34;q11.2) o t(4;11)(q21;q23) se consideran de riesgo alto independientemente de las medidas de respuesta temprana (24).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con LLA son generados por la afección a la médula ósea y afectación extramedular, existen cuatro síndromes característicos de la enfermedad con diversos porcentajes de presentación, en general se pueden dividir en síndrome anémico, infiltrativo, febril y hemorrágico.

El síndrome anémico se encuentra constituido por anemia arregenerativa y manifestado clínicamente como palidez progresiva de piel y tegumentos, disnea de medianos esfuerzos, cefalea, astenia, adinamia y debilidad. El síndrome hemorrágico se manifiesta por trombocitopenia y caracterizado clínicamente por petequias, equimosis, gingivorragia, epistaxis y sangrado de tubo digestivo, entre otras manifestaciones. El síndrome infiltrativo caracterizado por presencia de visceromegalias, adenopatías, dolor óseo y artralgias; el dolor osteoarticular se produce por infiltración leucémica al periostio y se caracteriza por mala respuesta al manejo analgésico. La fiebre es también una manifestación frecuente causada por procesos infecciosos asociados a neutropenia y propios de la enfermedad (25).

La infiltración a SNC se puede presentar en el 5 al 10% de los pacientes, sin que la mayoría presente síntomas neurológicos. Para establecer la presencia de infiltración primaria al sistema nervioso central se utiliza una escala de clasificación basada en el estudio del LCR (líquido cefalorraquídeo) obtenido por punción lumbar posterior a citocentrifugación, encontrando tres grupos:

- Sistema Nervioso Central 1 (SNC 1): presencia de LCR sin blastos y sin presencia de leucocitos.
- Sistema Nervioso Central 2 (SNC 2): presencia de menos de <5 leucocitos/ μ l con presencia de blastos en una muestra centrifugada.
- Sistema Nervioso Central 3 (SNC 3): Presencia de LCR con ≥ 5 leucocitos/ μ l con presencia de blastos (26).

La infiltración a testículo es poco frecuente al diagnóstico, pero la enfermedad testicular oculta se diagnostica en un 25% de los pacientes por medio de biopsia. Clínicamente se puede manifestar por medio de dolor testicular y aumento de volumen; la mayoría de las veces es unilateral, se consideraba como un factor pronóstico negativo, sin embargo, estudios recientes han demostrado que no presenta relevancia pronóstica y por lo tanto, el tratamiento inicial debe ser el mismo que para el riesgo asignado en un inicio (27, 28).

Tratamiento

El tratamiento de la LLA en pediatría tiene una duración aproximada de 3 años. En el 2014 la American Academy of Pediatrics publicó una guía para orientar a los centros de oncología pediátrica sobre los tratamientos de leucemia linfoblástica aguda (29). Hay 3 fases en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda: inducción a la remisión, consolidación y fase de mantenimiento.

Inducción a la Remisión:

La inducción a la remisión es la fase inicial del tratamiento con una duración de 4 a 6 semanas y tiene como objetivo reducir la carga tumoral hasta mil veces, eliminando las células leucémicas con el objetivo de lograr la remisión clínica de la enfermedad; la disminución del conteo de blastos a menos de 5% y la recuperación hematológica, ausencia de blastos en el LCR y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por PCR o citometría de flujo menor a 10^{-4} . Se ha estudiado el régimen de inducción con la combinación de tres agentes vincristina, prednisona o dexametasona y L-asparaginasa en combinación con la terapia intratecal, lo cual logra tasas de remisión de hasta 95% en pacientes con riesgo habitual. Para aquellos considerado de alto riesgo un régimen de inducción con 4 o 5 agentes dan mejor resultado al incrementar la supervivencia libre de eventos, usando la mayoría de las veces antraciclinas, vincristina, prednisona/ dexametasona y L-asparaginasa alcanzando remisión en el 95% de los casos (30). En cuanto al uso de la dexametasona en lugar de prednisona, se prefiere la dexametasona en pacientes más jóvenes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) esto, según datos obtenidos en un estudio del Children's Cancer Group (CCG), en el cual se comparó el uso de la dexametasona vs la prednisona en niños de 1 a 9 años de edad con LLA de bajo riesgo (Bostron B, 1998). Alrededor de 1990, los grupos cooperativos decidieron cambiar a dexametasona, debido a su mejor penetración a SNC y mayor efectividad para lograr la inducción a la remisión. Pero se ha observado en varios estudios, que dosis de prednisona a $60\text{mgm}^2\text{d}$ cada 8 horas y dexametasona $6\text{mgm}^2\text{d}$ cada 6 hrs son equivalentes, siempre que la relación de administración de 10:1 se mantenga (31).

Respuesta a la quimioterapia en la inducción a la remisión: Después del término de la inducción a la remisión más del 95% de los niños alcanzarán una remisión completa (RC) dentro de las primeras semanas del tratamiento, el otro 5% presentará alta mortalidad por toxicidad e infecciones y la otra parte presenta enfermedad resistente. La mayoría de los pacientes con enfermedad persistente posterior a la 4ta semana presenta un mal pronóstico y son candidatos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (32). Para aquellos pacientes con LLA cuyas células leucémicas tienen cromosoma Filadelfia, con frecuencia

también se incluye un medicamento de terapia dirigida, como Imatinib (Gleevec) o Dasatinib (Spycel). El Imatinib actúa por inhibición de la actividad de tirosin-cinasa por inhibición competitiva de la unión de ATP a BCR-ABL, CD117 (c-Kit) y el receptor PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas) (33).

La terapia de consolidación: Después de la terapia de inducción, en todos los pacientes se administra un tratamiento sistémico y una terapia dirigida al SNC, los agentes quimioterapéuticos utilizados son el metotrexato a dosis medias a altas y la L-asparaginasa a dosis altas o combinación de estas. En aquellos pacientes clasificados como riesgo habitual, se prefiere limitar el uso de antraciclinas y agentes alquilantes que pueden presentar mayor número de efectos adversos y tóxicos. Tanto el COG como el grupo alemán BFM utilizan bloques de terapia intensificada, como intensificación tardía (reinducción y consolidación) para aquellos pacientes de alto riesgo (34).

En el grupo BFM el esquema de consolidación intensificada utiliza los siguientes fármacos: metotrexato, citarabina, ciclofosfamida, daunorrubicina, L-asparaginasa y dexametasona (35).

Mantenimiento: Se utilizan dosis de mercaptopurina diarias, dosis bajas de metotrexato y vincristina en combinación con un corticoesteroide y dosis acumuladas de terapia intratecal (24); el principal riesgo es la toxicidad hematopoyética severa en dosis convencionales de mercaptopurina, secundario a una deficiencia de S-tiopurina metiltransferasa, una enzima que inactiva la mercaptopurina. Estos pacientes solo pueden tolerar la mercaptopurina si se les administran dosis mucho menores que las administradas convencionalmente (36).

Terapia a Sistema Nervioso Central: Existen los llamados sitios santuario que son aquellos órganos en los cuales hay poca penetración de los fármacos quimioterapéuticos que se usan para el tratamiento de la LLA, los dos sitios más importantes en la edad pediátrica son el SNC y los testículos. Un 3% de los pacientes presentará enfermedad a nivel de sistema nervioso central, sin embargo, sin una terapia específica, todos los pacientes presentarán manifestaciones a SNC, por lo que todos los pacientes deben recibir quimioterapia combinada junto con la profilaxis a SNC. El modelo estándar de terapia a sistema nervioso central incluye

quimioterapia sistémica dirigida más quimioterapia intratecal; la terapia intratecal incluye el uso de metotrexato, citarabina e hidrocortisona (37).

Efectos Tardíos

Se espera que con los últimos avances en los tratamientos más del 80% de los pacientes logren una supervivencia mayor, sin embargo, al aumentar la sobrevida también aumenta el número de efectos tardíos a distintos niveles, que afectan el crecimiento y desarrollo, funcionamiento orgánico, capacidad reproductiva, segundas neoplasias, secuelas psicosociales, endocrinológicas (disfunción gonadal, hipotiroidismo primario y deficiencia de hormona de crecimiento), cardiovasculares, pulmonares, renales y/o anomalías neurocognitivas (38, 39).

Alteraciones cardiovasculares: Las secuelas tardías se han estudiado y se pueden deducir a partir de las exposiciones terapéuticas, las antraciclinas por ejemplo, tiene como efecto adverso principal complicaciones cardíacas que han disminuido en los últimos años debido al uso del dexrazoxane que es un compuesto derivado del ácido etileno diamino tetracético que actúa como potente quelante del hierro que se une a antraciclinas lo que disminuye la cardiotoxicidad, el riesgo de enfermedad es directamente proporcional a la dosis, con una incidencia menor con dosis acumuladas menores de 500mgm² y se incrementa cuando la dosis acumulada es igual o mayor de 600 mgm² (40, 41).

Desórdenes endocrinológicos y metabólicos: Estudios demuestran asociación en los pacientes tratados con radioterapia craneal y una deficiencia de hormona del crecimiento, asociada a desórdenes metabólicos (resistencia a la insulina, hiperlipidemia, elevación de proteína C reactiva, elevación de homocisteína), encontrándose una prevalencia estimada de 53 a 73%, así como incremento en patologías tiroideas, diabetes y restricción en el crecimiento (42, 43).

Obesidad: El aumento del índice de masa corporal se puede presentar durante el tratamiento y persistir en el periodo de vigilancia de la enfermedad, lo anterior condicionado por el uso de esteroides que causan un aumento en la gluconeogénesis y glucogenólisis, esto aunado a la inactividad física durante el tratamiento, la hipotrofia muscular y los desórdenes alimenticios (43).

Neurocognitivas: El tratamiento puede provocar efectos adversos al SNC reflejados en las funciones cognitivas. Se publicó la leucoencefalopatía clínica o radiográfica después de la irradiación craneal y la administración de dosis altas de metotrexato sistémico. Otro efecto neurológico que comúnmente presentan los pacientes con LLA son las neuropatías

periféricas causadas en su mayoría por los alcaloides de vinca (vincristina y vinblastina), manifestándose durante el tratamiento y suele mejorar o desaparecer después de su conclusión. (44, 45). Los sobrevivientes presentan riesgo incrementado de presentar problemas motrices, coordinación y presencia de crisis convulsivas y cefaleas (46).

Segundas Neoplasias: Las neoplasias pueden ser benignas o malignas y son definidas como neoplasias con histología diferente, y que se presenta por lo menos 2 meses después de finalizar el tratamiento, los sitios de presentación más frecuente son la piel (43%) y SNC (31%). En donde la mayoría de los cánceres de piel son el carcinoma basocelular y 70% de los cánceres a nivel de sistema nervioso central son meningiomas (47).

De acuerdo con cada agente utilizado en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, se pueden observar diferentes efectos tardíos que hay que vigilar y llevar un seguimiento:

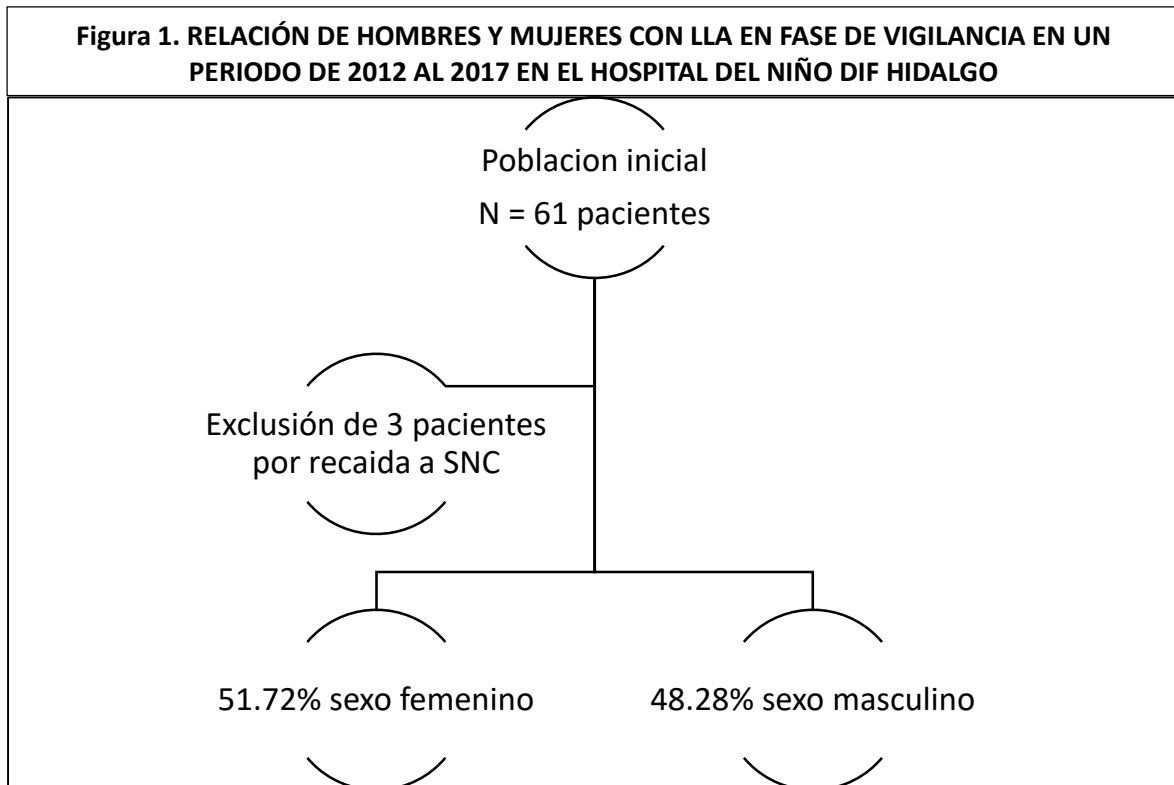
Tabla 2: Efectos tardíos causados por el tratamiento quimioterapéutico y seguimiento del estado de salud		
Tratamiento predisponente	Efecto tardío	Evaluación/ Seguimiento del estado de salud
Alquilantes Ciclofosfamida (CFM) Ifosfamida (IFM)	Cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, disfunción de vaciamiento, reflujo vesicoureteral, hidronefrosis	Anual
Antimetabolitos Citarabina (ARA-C)	Ninguno a dosis bajas < 1000mgm ²	-
Antimetabolitos 6 Mercaptopurina (6-MP)	Disfunción hepática Síndrome de obstrucción sinusoidal	Anual
Antimetabolitos Metotrexato (MTX)	Reducción de la densidad mineral ósea daño renal, hipertensión, Disfunción hepática.	Anual

	Leucoencefalopatía clínica (espasticidad, ataxia, disartria, disfagia, hemiparesia, crisis convulsivas), cefaleas, crisis convulsivas, déficit sensorial	
Antracíclicos Daunorrubicina (DNR)	Cardiomiopatía, arritmias y disfunción subclínica al ventrículo izquierdo (54)	<p>< 1 año</p> <p>< 200mgm² – c/ 2^a</p> <p>> 200mgm² – anual</p> <p>1 – 4 años</p> <p>100 – 200mgm² – c/ 2^a</p> <p>>300mgm² – anual</p> <p>≥ 5 años</p> <p>≥200 – 300mgm² – c/ 2^a</p> <p>≥300mgm² – anual</p> <p>Cualquier edad + decremento de la función ventricular – anual</p>
Glucocorticoides Dexametasona Prednisona	Disminución de la densidad mineral ósea, osteonecrosis avascular, cataratas (50)	Anual
Enzimas L-asparaginasa ASPAR	Pancreatitis	Anual
Alcaloides de la Vinca Vincristina (VCR)	Neuropatía periférica (sensorial y motora)	<p>Anual – 2 a 3 años después del tratamiento</p> <p>Anual si persisten los síntomas</p>

<p>Epipodofilotoxinas Etopósido (VP16)</p>	<p>Leucemia mieloide aguda</p>	<p>Anual, hasta los 10 años después de la exposición</p>
<p>Radioterapia</p>	<p>Neoplasias secundarias, cambios en la piel, neoplasias óseas, tumores a SNC, déficit neurocognitivas, leucoencefalopatía, complicaciones cerebrovasculares, anormalidades craneofaciales, sinusitis crónica, obesidad, sobrepeso, deficiencia de hormona de crecimiento, pubertad precoz, cataratas, nódulos tiroideos, hipotiroidismo</p>	<p>Anual</p> <p>Hasta lograr crecimiento completo - cada 6 meses, posteriormente anual</p>

ANÁLISIS

Se revisaron de manera retrospectiva los expedientes de 61 pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, que se encontraban en vigilancia en el periodo comprendido de enero de 2012 a diciembre de 2017. Selección de manera manual, se eliminaron los pacientes de acuerdo con los criterios ya descritos. De los 61 expedientes evaluados, fueron excluidos 3 pacientes por presentar recaída a SNC (Figura N°1).

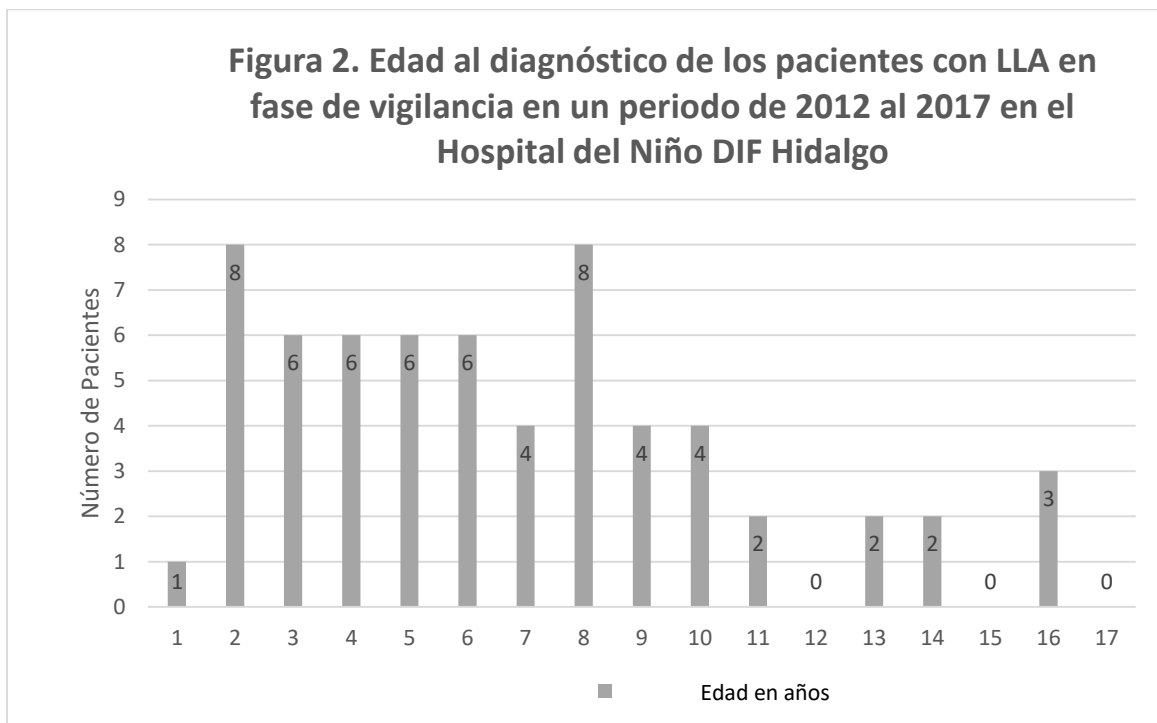


De los 58 pacientes evaluables, 51.72% eran del sexo femenino y 48.28% del sexo masculino, se observa una diferencia respecto a la literatura que reporta mayor prevalencia en pacientes del sexo masculino. En cuanto al inmunofenotipo se observó que el 93% tenían inmunofenotipo B y 6.8% inmunofenotipo T que concuerda con la literatura. El riesgo conferido al diagnóstico fue habitual y alto riesgo, se observó que el 60.3% presentaba alto riesgo mientras que el 39.7% presentaba riesgo habitual (tabla 3).

Tabla 3. Características de los pacientes en fase de vigilancia en el HNDIF Hidalgo de 2012 al 2017

Sexo	
Femenino	51.72% (31 pacientes)
Masculino	48.28% (27 pacientes)
Inmunofenotipo	
Células B	93.2%
Células T	6.8%
Riesgo	
Alto	60.3%
Habitual	39.7%

Con respecto a la edad al diagnóstico de la enfermedad, la media de edad al diagnóstico fue de 6 años, lo que concuerda con la literatura. Se encontró al grupo de 5 a 8 años representando un 41.1% de la población en estudio. De forma individual por año la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados a los dos años con un 13.7% (Figura N°2).



De los 58 pacientes evaluados se encontró que el 75.8% de los pacientes presentó un efecto tardío. Respecto al seguimiento, se observó que los pacientes tuvieron un seguimiento en mayor proporción de las subespecialidades de endocrinología 51.7%, en segundo lugar, alergología con un 15.5% y en tercer lugar neurología con un 10.3% (Figura N° 3). Los efectos tardíos que se presentaron fueron registrados en un periodo de 2 a 7 años posteriores al inicio de la vigilancia. En cuanto a las patologías endocrinológicas, la más frecuente fue el sobrepeso y la obesidad 69%, seguido de la diabetes secundaria a esteroides con un 13% y talla baja e hipotiroidismo ambos con un 6% (Figura N°4), todos los pacientes tenían consultas de seguimiento con endocrinología mínimo cada año, así como manejo específico. Los pacientes con hipotiroidismo contaban con perfil tiroideo mínimo anual. Solo en 25% de los pacientes con obesidad y sobrepeso tenían seguimiento por nutrición.

FIGURA 3. PORCENTAJE DE EFECTOS TARDÍOS PRESENTADOS EN LOS NIÑOS CON LLA EN FASE DE VIGILANCIA EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO DE 2012 AL 2017

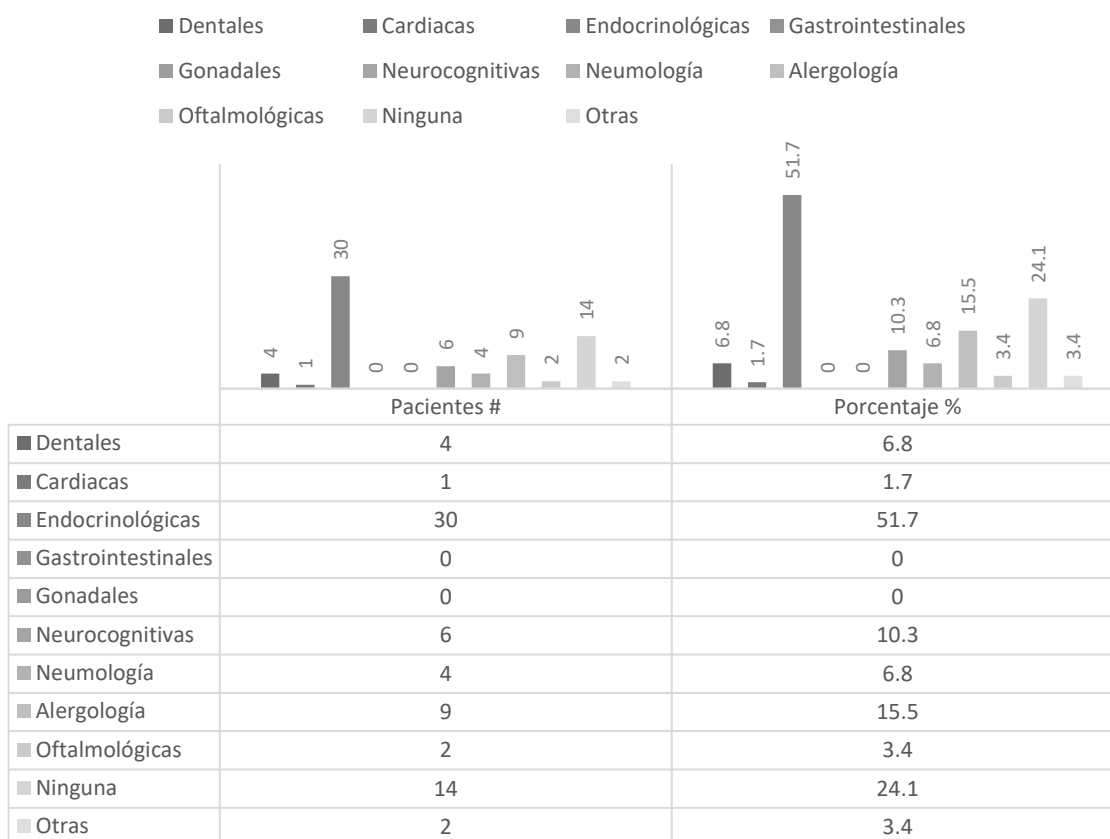
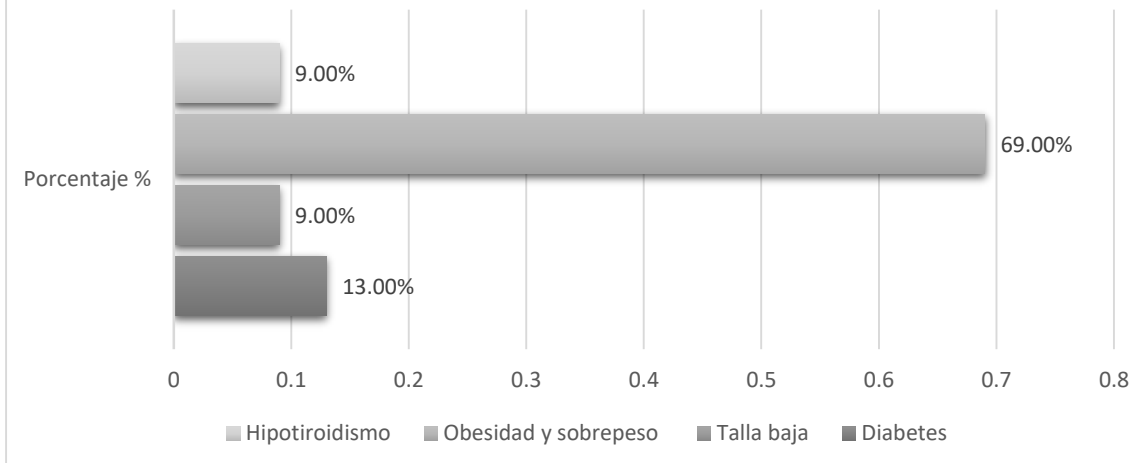


Figura 4. Alteraciones endocrinológicas más frecuentes encontradas en los pacientes con LLA en fase de vigilancia en un periodo de 2012 al 2019



De las patologías en seguimiento por alergología, los pacientes presentaron una combinación de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, siendo la más frecuente la rinitis alérgica, la cual se observó en 7 de los 9 pacientes, sola o en combinación con asma que se observó en 4 pacientes.

Tabla 4. Patologías encontradas en los pacientes en seguimiento por alergología

Paciente	Rinitis alérgica	Asma	Dermatitis Atópica
N°1	X	X	
N°2	X		X
N°3			X
N°4	X		
N°5	X	X	
N°6	X	X	
N°7	X		
N°8		X	X
N°9	X		
Total	7	4	3

En cuanto a las alteraciones neurocognitivas encontradas, se observa presencia de epilepsia en tres pacientes, los cuales contaban con electroencefalograma y estudio de imagen con seguimiento cada 6 a 12 meses por el servicio de neurología, alteraciones en el

aprendizaje en dos pacientes, uno de ellos asociado a epilepsia y en dos pacientes se observa aún presencia de neuropatía por vincristina en manejo farmacológico con gabapentina (Tabla 5).

Tabla 5. Patologías encontradas en los pacientes en seguimiento por Neurología

Paciente	Epilepsia	Neuropatía por Vincristina	Alteración del aprendizaje
N°1	X		
N°2			X
N°3	X		X
N°4	X		
N°5		X	
N°6		X	
Total	3	2	2

En cuanto al seguimiento por neumología, se observó en un paciente daño intersticial secundario a metotrexato y en tres pacientes hiperreactividad bronquial en seguimiento.

Las alteraciones dentales encontradas fueron caries dental en seguimiento por servicio de odontología pediátrica de la unidad.

A diferencia de lo reportado en la literatura donde las alteraciones cardíacas representan uno de los principales efectos tardíos, en nuestro estudio solo se encontró un paciente con alteración cardíaca con PCA (Persistencia de Conducto Arterioso) en manejo conservador, tampoco se observaron patologías relacionadas con la mineralización ósea ni efectos tardíos renales, sin embargo, hay efectos tardíos que se pueden presentar en un periodo de tiempo de 5 a 10 años que sobrepasa el tiempo de observación de nuestro estudio o no se buscan de manera intencionada.

CONCLUSIONES

La sobrevivencia de los pacientes con cáncer se ha incrementado, por lo tanto, tiene un impacto importante en la salud, se debe recordar que el cáncer no termina cuando finaliza el tratamiento de quimioterapia, se extiende al tiempo de sobrevivencia y evaluación de efectos tardíos. En el Hospital del Niño DIF Hidalgo se lleva un seguimiento de 5 años en los pacientes en vigilancia, cumpliendo con la literatura internacional, aunque la mayoría de los casos termina cuando se cumple la mayoría de edad (18 años) y los pacientes deben ser enviados a hospitales no pediátricos o bien cuando ellos deciden no acudir al momento de cumplir los 5 años de vigilancia reglamentarios. Al realizar el estudio se pone de manifiesto que el 75% de los pacientes en vigilancia presentan un efecto tardío, siendo la mayoría de las complicaciones asociadas a problemas endocrinológicos, con esta información se puede poner en práctica un modelo preventivo y un manejo temprano para evitar que los pacientes sobrevivientes de cáncer se conviertan en adultos con problemas secundarios que puedan acortar su vida o puedan influir en la calidad de vida que presentan.

No existen guías ni programas institucionales en el paciente sobreviviente de cáncer en el Estado, por lo que este registro podría servir como base para iniciarlo y sustentarlo.

RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS

Al revisar la literatura se encuentran diversos estudios que enmarcan las diversas patologías presentados en los pacientes sobrevivientes del cáncer; en nuestra población los problemas relacionados con sobrepeso y obesidad fueron los más frecuentes. El COG (Children's Oncology Group) publicó una serie de recomendaciones dirigidas a los pacientes y médicos donde se hace énfasis en la importancia de la nutrición y la actividad física, se podría implementar por parte de nutrición un seguimiento estrecho llevando a cabo las recomendaciones publicadas, existe también una liga para que los padres puedan llevar el seguimiento (47). En cuanto al hipotiroidismo el seguimiento que se les dio a los pacientes fue el recomendado por las guías internacionales, encontrándose en los expedientes un seguimiento documentado adecuado (48). Uno de los efectos tardíos que se mencionan en la literatura es la desmineralización ósea, por lo que podría ser importante buscar de manera intencionada esta patología mediante densitometrías óseas anuales así como, implementar recomendaciones documentadas sobre el consumo exógeno de calcio y datos de alarma (49). Y por último otro de los aspectos que se podría implementar es un seguimiento psicológico tanto a pacientes como a familias, con el fin de mejorar el bienestar emocional, psicológico y social de los sobrevivientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mody R, Li S, Dover D, Sallan S, Leisenring W, Oeffinger K et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2008;111(12):5515-5523.
2. Campos L, Goldstein S, Santiago R, Jesus A, Cristofani L, Odone Filho V et al. Comprometimento musculoesquelético como primeira manifestação de neoplasias. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2008;54(2):132-138.
3. Hunger S, Mullighan C. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(16):1541-1552.
4. Howard S, Zaidi A, Cao X, Weil O, Bey P, Patte C et al. The My Child Matters programme: effect of public-private partnerships on paediatric cancer care in low-income and middle-income countries. *The Lancet Oncology*. 2018;19(5):e252-e266.
5. Kızılocak H, Okcu F. Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Turkish Journal of Hematology*. 2019;36(1):1-11.
6. Bluethmann S, Mariotto A, Rowland J. Anticipating the "Silver Tsunami": Prevalence Trajectories and Comorbidity Burden among Older Cancer Survivors in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2016;25(7):1029-1036.
7. Gibson F, Soanes L. Long-term follow-up following childhood cancer. *European Journal of Cancer*. 2001;37(15):1859-1866.
8. Armstrong G, Liu Q, Yasui Y, Neglia J, Leisenring W, Robison L et al. Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: A Summary From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(14):2328-2338.
9. Hudson M, Ness K, Nolan V, Armstrong G, Green D, Morris E et al. Prospective medical assessment of adults surviving childhood cancer: Study design, cohort characteristics, and feasibility of the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2010;56(5):825-836.

10. Martin P, Counts G, Appelbaum F, Lee S, Sanders J, Deeg H et al. Life Expectancy in Patients Surviving More Than 5 Years After Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(6):1011-1016.
11. Arriaga-Cázares H, Cázares-Bellazetin M, Sánchez-Sánchez L, Bahena-García A, Palacios-Saucedo G. Alteraciones puberales en adolescentes con leucemia en fase de vigilancia. *Gaceta de México*. 2017;153(7).
12. Aquiahuatl-Méndez S, Gutiérrez-Gabriel I, Vázquez-Cruz E. Funcionalidad familiar en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Atención Familiar*. 2015;22(1).
13. [Internet]. Beta.inegi.org.mx. 2019 [cited 22 October 2019]. Available from: http://www.beta.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018_NaI.pdf
14. Pui C, Robison L, Look A. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2008;371(9617):1030-1043.
15. Silverman L, Declerck L, Gelber R, Dalton V, Asselin B, Barr R et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981–1995). *Leukemia*. 2000;14(12):2247-2256.
16. Ortega Aramburu J. En torno a los factores pronósticos en la leucemia linfoblástica aguda del niño. *Anales de Pediatría*. 2006;65(3):195-197.
17. Dorantes-Acosta E. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia). *Elsevier*. 2013;12(3):136-142.
18. Rubnitz J, Onciu M, Pounds S, Shurtleff S, Cao X, Raimondi S et al. Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2009;113(21):5083-5089.
19. Mullighan C. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2012;2012(1):389-396.
20. References: Childhood Leukemia [Internet]. Cancer.org. 2019 [cited 22 October 2019]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/references-childhood-leukemia.html>

21. Layton-Tovar C. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. *Medicina e Investigación*. 2015;3(1):85-91.
22. Sarmiento-Urbina I, Linares-Ballesteros A, Contreras-Acosta A, Cabrera-Bernal E, Pardo-González C, Uribe-Botero G et al. Resultados del Protocolo ACHOP 2006 en los niños con leucemia linfoblástica aguda en la Fundación HOMI Hospital de la Misericordia de Bogotá, en el periodo 2007 - 2012. *Iatreia*. 2019;32(2).
23. Colli M, Tarres M, Villegas L, Martínez B, Riosvelasco F. Inmunofenotipo en el líquido cefalorraquídeo de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015;14(1):13-20.
24. Conter V, Bartram C, Valsecchi M, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 2010;115(16):3206-3214.
25. Vizcaíno M, Lopera J, Martínez L, Reyes I, Linares A. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2016;20(1):17-27.
26. Pui C, Yang J, Hunger S, Pieters R, Schrappe M, Biondi A et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(27):2938-2948.
27. Hijiya N, Liu W, Sandlund J, Jeha S, Razzouk B, Ribeiro R et al. Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of therapeutic role of local irradiation. *Leukemia*. 2005;19(8):1399-1403.
28. Sirvent N, Suciú S, Bertrand Y, Uyttebroeck A, Lescoeur B, Otten J. Overt testicular disease (OTD) at diagnosis is not associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the EORTC CLG study 58881. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007;49(3):344-348.
29. Guidelines for Pediatric Cancer Centers. *PEDIATRICS*. 2004;113(6):1833-1835.
30. Widjajanto P, Sutaryo S, Purwanto I, Ven P, Veerman A. Early Response to Dexamethasone as Prognostic Factor: Result from Indonesian Childhood WK-ALL Protocol in Yogyakarta. *Journal of Oncology*. 2012;2012:1-8.

31. McNeer J, Nachman J. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *British Journal of Haematology*. 2010;149(5):638-652.
32. Schrappe M, Hunger S, Pui C, Saha V, Gaynon P, Baruchel A et al. Outcomes after Induction Failure in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1371-1381.
33. Suttorp M, Bornhäuser M, Metzler M, Millot F, Schleyer E. Pharmacology and pharmacokinetics of imatinib in pediatric patients. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2017;11(3):219-231.
34. Eden O, Harrison G, Richards S, Lilleyman J, Bailey C, Chessells J et al. Long-term follow-up of the United Kingdom Medical Research Council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980–1997. *Leukemia*. 2000;14(12):2307-2320.
35. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2009;24(2):265-284.
36. Elitzur S, Houry-Shtrecher R, Yackobovitz-Gavan M, Avrahami G, Barzilai S, Gilad G et al. Growth and pubertal patterns in young survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2017;30(8).
37. Cao M, Guo M, Wu D, Meng L. Pharmacogenomics of Methotrexate: Current Status and Future Outlook. *Current Drug Metabolism*. 2018;19(14):1182-1187.
38. Lorenzi M, Xie L, Rogers P, Pritchard S, Goddard K, McBride M. Hospital-related morbidity among childhood cancer survivors in British Columbia, Canada: Report of the childhood, adolescent, young adult cancer survivors (CAYACS) program. *International Journal of Cancer*. 2010;128(7):1624-1631.
39. Lenneman C, Sawyer D. Cardio-Oncology. *Circulation Research*. 2016;118(6):1008-1020.
40. Sørensen G, Winther J, de Fine Licht S, Andersen K, Holmqvist A, Madanat-Harjuoja L et al. Long-Term Risk of Hospitalization Among Five-Year Survivors of Childhood Leukemia in the Nordic Countries. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(9):943-951.

41. Gudmundsdottir T, F. Winther J, de Fine Licht S, G. Bonnesen T, H. Asdahl P, Tryggvadottir L et al. Cardiovascular disease in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia: A population-based cohort study of 32,308 one-year survivors. *International Journal of Cancer*. 2015;137(5):1176-1186.
42. Holmqvist A, Olsen J, Andersen K, Licht S, Hjorth L, Garwicz S et al. Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia: Diabetes mellitus following treatment for cancer in childhood. *European Journal of Cancer*. 2014;50(6):1169-1175.
43. de Fine Licht S, Winther J, Gudmundsdottir T, Holmqvist A, Bonnesen T, Asdahl P et al. Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study. *The Lancet*. 2014;383(9933):1981-1989.
44. Goldsby R, Liu Q, Nathan P, Bowers D, Yeaton-Massey A, Raber S et al. Late-Occurring Neurologic Sequelae in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(2):324-331.
45. Chiou S, Lin P, Liao Y, Yang P. A cross-sectional follow-up study of physical morbidities, neurocognitive function, and attention problems in post-treatment childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2019;.
46. Turcotte L, Whitton J, Friedman D, Hammond S, Armstrong G, Leisenring W et al. Risk of Subsequent Neoplasms During the Fifth and Sixth Decades of Life in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(31):3568-3575.
47. [Internet]. Survivorshipguidelines.org. 2019 [cited 23 October 2019]. Available from: [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/Spanish%20Health%20Links/13_diet_and_physical_activity_sp%20\(secured\).pdf](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/Spanish%20Health%20Links/13_diet_and_physical_activity_sp%20(secured).pdf)
48. [Internet]. Survivorshipguidelines.org. 2019 [cited 23 October 2019]. Available from: [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/Spanish%20Health%20Links/43_thyroid_problems_sp%20\(secured\).pdf](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/Spanish%20Health%20Links/43_thyroid_problems_sp%20(secured).pdf)
49. [Internet]. Survivorshipguidelines.org. 2019 [cited 23 October 2019]. Available from: [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/Spanish%20Health%20Links/04_bone_health_sp%20\(secured\).pdf](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/Spanish%20Health%20Links/04_bone_health_sp%20(secured).pdf)