

UNIVERSIDAD CATÓLICA SANTO TORIBIO DE MOGROVEJO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



**Sobrevida global y libre de enfermedad en pacientes pediátricos con leucemia
linfoblástica en un hospital de Lambayeque 2015-2019**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTOR

Victor Enmanuel Cesar Burga Collazos

ASESOR

Carlos Eduardo Sanchez Neira

<https://orcid.org/0000-0001-5362-9679>

Chiclayo, 2022

**SOBREVIDA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA EN UN HOSPITAL DE LAMBAYEQUE 2015-
2019**

PRESENTADA POR
VICTOR ENMANUEL CESAR BURGA COLLAZOS

A la Facultad de Medicina de la
Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo
para optar el título de

MÉDICO CIRUJANO

APROBADA POR

Luis Enrique Jara Romero
PRESIDENTE

Victor Daniel Linares Baca
SECRETARIO

Carlos Eduardo Sanchez Neira
VOCAL

Dedicatoria

A mi mamá, por ser el motor de mi sueño de ser médico.

A mi papá, por guiarme paso a paso y siempre resolver mis dudas.

A mi mamá Rosa, aunque la pandemia no permitió que me vieras hecho médico, todo esto es para ti.

Agradecimientos

Gracias familia, por nunca dejarme caer y ser ese impulso que necesitaba cuando creía ya no poder más.

Índice

Resumen	5
Abstract	6
Introducción	7
Revisión de literatura	7
Materiales y métodos.....	12
Resultados y discusión.....	12
Conclusiones.....	19
Recomendaciones.....	19
Referencias bibliográficas.....	20
Anexos.....	22

Resumen

Objetivo: Estimar la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en los pacientes atendidos por LLA. **Materiales y métodos:** Diseño de estudio: descriptivo, longitudinal, retrospectivo. Se obtuvieron los datos de las historias clínicas del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo con lo que se construyó la base de datos en Excel 2019 y STATA 14. Para el análisis de supervivencias se usaron curvas de Kaplan-Meier. **Resultados:** La población fue 58 % masculina, con una mediana de edad al diagnóstico de 7 años, el tiempo de enfermedad hasta el diagnóstico fue de 4 semanas. Se detectó la estirpe celular linfocito B en el 92 %. Respecto a la estratificación de riesgo, el 57,5 % de los pacientes pertenecieron al grupo de alto riesgo, y el 36 % al de muy alto riesgo. Presentaron recaída 42 % de los pacientes, teniendo a la infiltración medular como sitio más frecuente. **Conclusiones:** La sobrevida fue 50 % a los 9 meses, y la sobrevida libre de enfermedad fue 50 % a los 4 meses, aunque ambas eran nulas hacia los 5 años. Según el riesgo terapéutico, la sobrevida global fue del 50 % a los 8,5 meses para el grupo de alto riesgo; y para el grupo de muy alto riesgo, la probabilidad de sobrevida fue del 50 % a los 11 meses de seguimiento. Según el riesgo terapéutico, los pacientes que pertenecieron al grupo de riesgo alto y muy alto riesgo tuvieron 50 % de probabilidad de recaída a los 4 meses de seguimiento.

Palabras clave: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras, Análisis de supervivencia, Niño.

(Fuente: DeCS-BIREME)

Abstract

Objective: To estimate global survival and disease-free survival in patients treated for ALL. **Materials and methods:** Study design: Descriptive, Longitudinal, Retrospective. We obtained the data from the medical records of the Almanzor Aguinaga Asenjo National Hospital that coincide with the ICD-10 C91. With this we created a database in Excel 2019 and Stata 14. For the survival analysis, Kaplan-Meier curves were used. **Results:** 58% of the population was male, with a median age at diagnosis of 7 years, the time of illness until diagnosis was 4 weeks. The B lymphocyte cell line was detected in 92%. Regarding risk stratification, 57,5 % of the patients belonged to the high-risk group, and 36% to the very high-risk group. 42% of the patients presented relapse, with medullar infiltration as the most frequent site. **Conclusions:** Overall survival was 50% at 9 months, and event-free survival was 50% at 4 months, although both were null at 5 years. According to risk stratification, overall survival was 50% at 8.5 months for the high-risk group; and it was 50% for the very high-risk group at 11-month follow-up. According to risk stratification, patients who belonged to the high-risk and very-high-risk groups had a 50% chance of relapse at 4-month follow-up.

Keywords: Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Survival Analysis, Child (Source:MESH)

Introducción

En los Estados Unidos, la incidencia de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es de 30 casos por millón de personas menores de 20 años, con un pico entre 3 y 5 años de edad. En el Perú, los picos de incidencia eran similares, entre 1 a 5 años para ambos sexos.^{1,2} En Latinoamérica, la LLA es el tipo de leucemia más prevalente.³ Asimismo, en México es el principal tipo de cáncer a partir del segundo año de vida, lo que se mantiene hasta la adolescencia y también es la segunda causa de muerte en niños de 1 a 14 años.⁴

En el Perú, la leucemia representa el 32 – 35 % del total de cánceres en población pediátrica.⁵ La LLA abarca el 80 % de las leucemias agudas en la población pediátrica, y es el cáncer más común en menores de 15 años.⁶ Datos que se comparten en la población peruana, según el último Análisis de la Situación de Salud de Cáncer 2013, 1679 niños fueron diagnosticados con algún tipo de neoplasia entre los años 2006 - 2011, de los cuales el 44,2 % fueron leucemias.⁷ Según el último Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, la incidencia total de cáncer en el periodo 2010-2012 fue de 162,9 casos por millón para los niños y 142 casos por millón para las niñas menores de 14 años.¹

Se espera que el pronóstico de esta enfermedad sea favorable si se diagnostica a tiempo y se usan los mejores protocolos de tratamiento, pero solo en los países desarrollados es donde se logra alcanzar una sobrevida del 90 %; en comparación con países del tercer mundo como los sudamericanos, en los que la sobrevida global se encuentra entre los 55 – 85 %.³

En la búsqueda bibliográfica realizada con respecto de sobrevida de LLA en pacientes pediátricos peruanos en el buscador Pubmed no se pudo encontrar estudios, y en el base de datos Scielo se encontraron algunos artículos de Latinoamérica y solo uno realizado en la ciudad de Lima en el Hospital Rebagliati durante el año 2000-2013. Esto refleja la escasa información publicada en Perú que permita hacer un análisis y describir la realidad del país. Es importante conocer el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento para LLA porque se han encontrado estudios en los que se encuentra asociación entre este tiempo y la sobrevida del niño. También, el tiempo que el paciente pediátrico tarde en desarrollar un efecto adverso y/o una recaída en la enfermedad se asocia a menor sobrevida global. Así mismo, son diversos los factores que influyen en la esperanza de vida del paciente que comparándolos con a los de países desarrollados se podría determinar cuáles son las intervenciones mal optimizadas en dicho hospital y tratar de mejorarlas aumentando así la sobrevida de los pacientes pediátricos. Es por eso, que el objetivo general de esta investigación fue describir la sobrevida global y libre de enfermedad en los pacientes pediátricos atendidos por leucemia linfoblástica en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo (HNAAA) durante 2015-2019. También, nuestros objetivos específicos fueron caracterizar la población pediátrica atendida por leucemia linfoblástica en el HNAAA, estimar la sobrevida global y calcular la sobrevida libre de enfermedad de dichos pacientes, y así mismo, medir dichas sobrevidas según grupo terapéutico

Revisión de literatura

Jiménez de Samudio en Paraguay, encontró una sobrevida global de 58,3 % en un estudio de casos y controles retrospectivo entre los años 2000 - 2012. También expone las diferencias entre la sobrevida alcanzada en pacientes pediátricos con LLA entre países industrializados y en vías de desarrollo, atribuyendo este contraste al uso de esquemas más intensivos de

quimioterapia, la aparición de nuevos medicamentos y mejor tratamiento de soporte como lo son la prevención, tratamiento de las infecciones y el apoyo transfusional.⁸ Asimismo, *Martínez* en Colombia, en el 2018 determinó que la primera causa de muerte en menores de 15 años es la leucemia aguda, con predominio de la línea linfoblástica en varones.⁹

González en Cuba, determinó en el 2014 la sobrevida global del 78 % y la sobrevida libre de enfermedad a los 5 años fue de 69 %, al tratar una serie de 166 niños menores de 18 años al inicio de esta enfermedad. Menciona que ocurrió un cambio significativo con respecto a la sobrevida porque Cuba empezó a usar el protocolo alemán Berlín-Frankfurt-Munster que demostró superioridad en tasa de curación comparado con el anterior.¹⁰

Reyes-López en México, publicó un estudio retrospectivo de 391 pacientes pediátricos en el 2012, en el que comparó las tasas de supervivencia en diferentes escenarios, uno de ellos fue el nivel del hospital en el que se atendió el niño. Determinó que para los hospitales del tercer nivel los pacientes tuvieron supervivencia a los 4 años del 82 %, comparándola con el 55 % alcanzado en el segundo nivel de atención, siendo la magnitud de esta diferencia estadísticamente significativa.⁴

Castro-Arechaga evaluó una cohorte retrospectiva de niños menores de 14 años diagnosticados con LLA en un hospital en Lima durante los años 2000-2013, encontrando una sobrevida global de 32,5 % a los 5 años de hecho el diagnóstico. Además, encontró una sobrevida libre de enfermedad del 66,1 %.³

Tello en las ciudades de Trujillo y Chiclayo, publicó un estudio analítico retrospectivo en el 2017 en el que incluyó 262 pacientes de dos hospitales con diagnóstico de leucemias agudas durante los años 2010-2015. El 51,9% de la población eran hombres y la LLA-B era la de mayor frecuencia con 57,2 %. La tasa de supervivencia a los 5 años fue de un 40,5 %, en el análisis global se encontró una media de supervivencia de 0,8 años. La mediana de supervivencia fue de 0,594 años. La supervivencia global a 1 año fue de 30% y a 5 años tiende a cero. La supervivencia al año para el hospital ubicado en Chiclayo fue de 3,5 % y 22 % para el hospital de Trujillo; mientras que a los 5 años tiende a 0 y 3 %, respectivamente.¹¹

Burga realizó un estudio observacional analítico de una cohorte retrospectiva de 75 niños con diagnóstico de LLA entre 2011-2016. Un 53,33 % fueron mujeres y la LLA-B fue la más frecuente con un 86,6 %. Un 70,6 % de la población no tuvo enfermedad mínima residual y un 57,33 % tuvo recaída.¹²

Matos en Arequipa realizó un estudio retrospectivo abarcando los años 2002-2012, en el cual encontró que la prevalencia de leucemia en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza fue 1,0102 %, la mayoría de pacientes eran de sexo masculino (58,7 %) y el grupo etario más frecuente fue de 1 - 4 años (39,7 %). La probabilidad de sobrevida a los 12 meses fue de 83 %, a los 24 meses de 54% y a los 36 meses de 31 %.¹³ La leucemia linfoblástica aguda engloba a las neoplasias linfoides que se parecen morfológica e inmunofenotípicamente al linaje T o B de las células precursoras.¹⁴ Esta patología se presenta involucrando la médula ósea (MO) y la sangre periférica o puede estar limitado a afectar un tejido infiltrado, este puede ser hepático, del bazo, nódulos linfáticos, mediastino o sistema nervioso central (SNC).^{2,14}

Su patogenia se basa en la mutación de protooncogenes o genes supresores de tumores en el proceso de linfopoyesis, dando lugar a una alteración en la regulación, proliferación, supervivencia y diferenciación de las células sanguíneas. A partir de esto las células se vuelven susceptibles a la transformación maligna, pérdida de replicación celular y bloqueo de la maduración y expansión clonal.^{15,16}

Las manifestaciones clínicas de la LLA son de presentación variable y pueden desarrollarse de manera insidiosa o súbita, en la mayoría de los casos se presentan con un tiempo de enfermedad de algunas semanas.¹⁷ Los síntomas como fiebre, anemia, fatiga, sangrado espontáneo, dolor óseo, son frecuentes en la primera consulta médica.^{17,18} También es frecuente la aparición de púrpura o hemorragia o infección.¹⁹ Además, en el examen físico un 20% presenta hepatomegalia, esplenomegalia.¹⁷ Las linfadenopatías en los niños se pueden evidenciar en un 70%, de los cuales una quinta parte presenta ganglios linfáticos de más de 3 cm. Se puede comprometer el SCN, aunque su manifestación es muy rara, así como la infiltración testicular.¹⁸ La masa mediastinal encontrada en un 8% de los niños, es detectada mediante radiografía de tórax o tomografía axial computarizada asociada o no a afección pleural, manifestándose como dolor torácico.^{17,18}

Diversos exámenes auxiliares se deben solicitar frente a la sospecha clínica de esta patología. La evaluación laboratorial debe incluir hemograma completo, el cual generalmente muestra un conteo elevado de leucocitos en el 58 % de los pacientes, mientras que un 15% puede tener valores dentro de los límites normales.¹⁷ La anemia es lo más característico porque está presente en casi la totalidad de los casos, así mismo, el recuento plaquetario es $< 50\,000$ leucocitos/mm³ en la mayoría de los casos, aunque un 32% tiene recuentos superiores a 100 000 leucocitos/mm³.¹⁸

El diagnóstico no es muy complicado, con los resultados antes descritos como leucocitosis con alto porcentaje de blastos, anemia y trombocitopenia, se tiene una gran probabilidad de estar ante una leucemia en niños. Aunque otros estados como la mononucleosis infecciosa o infección por citomegalovirus pueden producir biometría hemática parecida, un estudio de médula ósea es suficiente para disipar la duda, ya sea aspirado o biopsia, la cual requiere un mínimo de 25 % de blastos para hacer el diagnóstico definitivo.¹⁹

El cariotipo determinado mediante citogenética se puede clasificar en dos grupos de riesgo de falla al tratamiento³ (Tabla 1)

Tabla 1: Clasificación de riesgo según cariotipo
Cariotipo de Alto riesgo:
Haploidía 24 – 29 cromosomas
t(9;22) o BCR/ABL+
t(4;11) o MLL+
Hiperdiploidía 47-50 cromosomas
Hipodiploidía 30 45 cromosomas
Casi tetraploidía 82 – 94 cromosomas
Cariotipo de Bajo riesgo
Hiperdiploidía 51 – 81 cromosomas
t(12;21)
TEL/AML1+
Cariotipo normal

Se deben establecer grupos de riesgo con relación a diferentes parámetros clínicos citoquímicos para poder iniciar y continuar el tratamiento²⁰ (Tabla 2).

Tabla 2: Estratificación de riesgo	
Riesgo Intermedio: el paciente debe reunir todos los siguientes criterios ²⁰	
Edad entre 1 y 9 años	
Ausencia de alteración citogenética/molecular desfavorable o presencia de translocación de cromosomas 4, 10, 7; t(12;21) o presencia de Hiperdiploidías > 50 (51 – 81)	
LLA-B < 50 000 leucocitos/mm ³ al debut	
Respuesta a prednisona positivo (< 1000 blastos en sangre periférica x mm ³)	
Ausencia de afectación extramedular (SNC, testicular)	
Presencia de < 5% de blastos en médula ósea en día +14 de tratamiento	
Enfermedad Mínima Residual < 0,1% al finalizar la fase de inducción (4 semanas) y < 0,001% a las 12 semanas.	
Riesgo Alto: el paciente debe tener al menos uno de los siguientes criterios ²⁰	
Edad > 10 años	
LLA-T	
LLA-B con leucocitos al debut > 50 000/mm ³	
LLA Pre-B + t(1;19)	
Enfermedad Mínima Residual < 1% y < 0,1% a la semana 4; < 0,1% y > 0,001% a la semana 12	
Presencia de blastos > 5% en médula ósea día +14 y/o respuesta negativa a prednisona	
Hiperdiploidías < 50 (47 – 50)	
Hipodiploidías	
Afectación extramedular (SNC o testicular)	
Citogenética desfavorable	
Síndrome de Down	
Riesgo Muy Alto: la existencia de al menos uno de estos criterios determina a inclusión del paciente en este grupo ²⁰	
Presencia de t(9;22) o BCR/ABL	
Presencia de t(4;11) o MLL	
Casi haploidía (24 – 29)	
Enfermedad Mínima Residual igual o superior a 0,1% a la semana 12	
LLA-T + leucocitos al debut > 300 000/mm ³	
LLA-B + leucocitos al debut > 100 000/mm ³	
Falla a la Inducción se considera a:	
No remisión completa post-inducción: médula ósea > 5% de blastos	
Enfermedad extramedular (al finalizar la inducción)	
Enfermedad Mínima Residual mayor o igual a 1% post 4ta semana (post-inducción)	
Si hay respuesta NEGATIVA a prednisona (día 8) asociado a LLA Pro-B	
Respuesta lenta a inducción > 25% de blastos en médula ósea del día +14	
Leucemia infantil (< 1 año de edad)	

La Enfermedad Mínima Residual (EMR) es un término que se está empezando a usar como indicador de leucemia, hace referencia a la presencia aún de enfermedad en los pacientes que, mediante estudios convencionales, como por ejemplo la observación morfológica, parecen ya haber alcanzado la remisión completa.^{21,22} El detectar la EMR es muy importante para la modificación o mantenimiento de la terapia, así como para el pronóstico de la enfermedad.²³ Su objetivo principal es determinar la velocidad de destrucción de la masa leucémica, la cual se realizará en dos tiempos: post-inducción (EMR1) y post-consolidación (EMR2); y su segundo objetivo es predecir recaídas antes que estas se manifiesten clínicamente, por lo que se utilizan monitorizaciones secuenciales.²⁴ Para la detección de EMR se pueden usar varios métodos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) mediante los rearrreglos de genes de receptor T o inmunoglobulinas, y por citometría de flujo.²¹ La citometría de flujo se basa en las características inmunofenotípicas que expresan solo las células leucémicas y no las hematopoyéticas normales. La introducción de esta técnica sirvió para darle un nuevo concepto de remisión hematológica, la cual se considera cuando no es posible detectar EMR con el umbral de 1×10^{-4} (0,01% de las células leucémicas del total de las células nucleadas de la médula ósea).²³ Para realizar la citometría de flujo es necesario tener una muestra suficiente de células para la combinación de anticuerpos, es suficiente 2 mL de médula ósea o 10 mL de sangre periférica.²¹

El lugar de la recaída o infiltración de la leucemia es un criterio para la estratificación de riesgo, como ya lo hemos mencionado. Por eso es conveniente exponer los criterios de definición del tipo de recaída:²²

- Médula Ósea aislada: linfoblastos mayores o igual a 25% de células nucleadas en médula ósea.
- SNC aislada: células > 5 uL de líquido cefalorraquídeo (LCR) y linfoblastos identificados en la extensión tras la citocentrífuga; o masa intracerebral en Tomografía computarizada /Resonancia Magnética sin blastos en LCR, sangre periférica o médula ósea. La biopsia puede ser necesaria para definir el diagnóstico.
- Testicular aislada: aumento uni/bilateral de tamaño y/o consistencia de testes. Confirmado por ecografía y biopsia
- Infiltrados aislados en otros sitios: es necesario hacer biopsia para establecer el diagnóstico
- Combinada: afectación simultánea de dos o más compartimientos o localizaciones. La médula ósea se considera infiltrada con la presencia de > 5% de linfoblastos.

En lo que respecta al tratamiento, este tiene como objetivo principal la curación total de la enfermedad. Se usan fármacos que atacan a las células leucémicas de maneras diferentes, así se elimina de manera gradual estas células en la mayoría de los pacientes, especialmente los pediátricos. Como tratamiento paliativo adyuvante se encuentra la radioterapia, que se usa esencialmente para tratar la leucemia que infiltra los testículos o el SNC.¹⁹

El esquema de quimioterapia a elegir se basa en el riesgo que ha sido catalogado el paciente, pero presentan bloques parecidos los cuales son llamados Inducción, Consolidación, Intensificación, Profilaxis Intratecal Meningoencefálica y Mantenimiento. Existe la posibilidad de recurrir a trasplante de progenitores hematopoyéticos si se dispone de donante familiar HLA compatible.²

Materiales y métodos

Con respecto al diseño de estudio, este fue descriptivo, longitudinal y retrospectivo.

Nuestra población diana fueron los pacientes pediátricos atendidos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el HNAAA durante 2015-2019.

Se consideró como población elegible a los pacientes menores de 18 años que fueron diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda en el HNAAA durante 2015-2019, y se excluyeron a quienes fueron tratados y/o diagnosticados fuera de dicho nosocomio.

Se trabajó con todas las historias clínicas del HNAAA de los pacientes diagnosticados con LLA durante 2015-2019 que cumplieron los criterios de selección. Se trabajó con toda la población diana porque fue un estudio censal. Según la experiencia del servicio de hematología del HNAAA, el número de niños diagnosticados con LLA por año es de 10-15 aproximadamente.

Luego que fue aprobado el proyecto por el Comité de Ética en Investigación de la facultad de medicina de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo y por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, se solicitó las historias clínicas digitalizadas correspondientes al CIE-10 C91.0.

Se realizó un análisis univariado, para lo cual, las variables numéricas utilizaron las medidas de tendencia central, media y mediana, y medidas de dispersión como la desviación estándar o rango intercuartílico según su distribución normal o no. Para las variables cualitativas se usó las frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Cuando se terminó de registrar los datos según la ficha de recolección, se tabuló en el programa Excel 2019 usando la codificación planteada en la operacionalización de variables y se procedió a su análisis en el programa STATA 14. Para el análisis de supervivencias se utilizó curvas de Kaplan-Meier para describir la sobrevida global a 5 años y sobrevida libre de enfermedad, con nivel de confianza 95% y $p < 0.05$.

Resultados y discusión

Se investigó acerca de la sobrevida global y libre de enfermedad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que fueron atendidos en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo entre 2015-2019, se obtuvo un total de 92 pacientes pediátricos que cumplieron con los criterios de inclusión los cuales estuvieron conformados en su mayoría por varones (58%). Se encontró una mediana de edad al diagnóstico de 7 años; el tiempo de enfermedad hasta el diagnóstico fue de 4 semanas. En relación a la estirpe celular, la gran mayoría estuvo constituida por linfocitos B (92%); el 57,5 % se clasificó como pacientes de alto riesgo; en cuanto a la recaída, el 42% presentó al menos una recaída, de los cuales en el 33 % se comprometió la MO, seguido del 6,8 % que tuvieron alteraciones en el SNC; acerca de la enfermedad mínima residual solo en el 51 % se presentó negativa mientras que el 32 % se presentó positiva post-inducción. (Tabla 1)

En este estudio la mayoría de la población era masculina, similar a lo encontrado en 9 centros hospitalarios en México (57,5 %) ⁴ y también en un hospital de Asunción (53 %) ⁸ y en Buenos Aires (56,4) ²⁵, mientras que en un estudio realizado en Lima la mayor proporción de los pacientes pediátricos fue femenina (53,4 %). ³ La edad al diagnóstico hallada fue 7 años, en cambio en un estudio de Cuba la mayor proporción de pacientes se encontró entre 1-4 años (43,1 %) ²⁶, similar al estudio en Bogotá en el que 41,2% lo formaron pacientes de entre 1-6

años²⁷ y en Buenos Aires este rango de edad correspondió al 47%²⁵

Con respecto al tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, en nuestro estudio se detectó que fue de 4 semanas, en cambio, en México fue de 6,2 semanas. Cabe resaltar que mencionado estudio abarcó establecimientos de salud del interior de país los cuales algunos eran de primer nivel de atención, es decir, la primera consulta fue realizada por un médico general. Así mismo, el 22% de dichos pacientes acudieron primero hacia enfermeros, técnicos, o familiares, incluso hasta consultaron con curanderos previo a la primera cita médica.²⁸

Se evidenció una mediana del recuento de leucocitos al diagnóstico de 15 790 leucocitos/mm³, también se demostró que el 40,2 % de los pacientes tuvo un recuento < 10 000 leucocitos/mm³.

En cambio, en un hospital de alta complejidad de la ciudad de Bogotá se realizó un estudio en pacientes menores de 14 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, el cual estimó que 54% de pacientes presentaron < 10 000 leucocitos/mm³, seguido del 18% con recuento de entre 10 000 a 20 000 leucocitos/mm³,²⁹ así mismo en el Departamento de Oncología Pediátrica de la Universidad Nacional de Asunción se estudió a menores de 18 años internados entre 2000 al 2012, determinando que un 48,7% de los pacientes presentó < 10 000 leucocitos/mm³ al diagnóstico⁸ mientras un estudio realizado en Fundación Hospital La Misericordia del 2012 al 2014 indicó que los pacientes que presentaron < 10 000 leucocitos/mm³ abarcaron el 57,1%²⁷

Según la estirpe celular, la de tipo linfocito T estuvo en 8% de los pacientes, en cambio, la de tipo linfocito B se detectó en el 92% de los pacientes, similar a lo hallado estudios realizados en años diferentes en un hospital de alta complejidad ubicado en Bogotá^{27,29} y en México.²⁸ El estudio realizado en los servicios de oncología pediátrica de 3 hospitales referenciales del estado de Ceará, Brasil identificó que un 89,5 % de sus pacientes menores de 18 años presentaron la estirpe de tipo B y 10,5% la tipo T.³⁰

A propósito de la estratificación, se encontró que el grupo de alto riesgo representó el 57,5 % seguido del grupo de muy alto riesgo con un 36 %. En Canadá, *Gupta* realizó un estudio que abarcó población proveniente de 5 centros de oncología pediátrica de Ontario, y que fue conformado en su mayoría por varones (56 %) y pacientes menores de 1 a 10 años (77,5 %), halló que el grupo de alto riesgo constituyó un 41% y el riesgo muy alto un 6,1%, siendo el grupo de mayor proporción el de riesgo intermedio con un 52,9%.³¹

Con respecto al cariotipo, en este estudio se encontró que predominó el cariotipo de bajo riesgo con un 70,6 %, mientras que el cariotipo de alto riesgo fue encontrado solo en el 5,4 % de los pacientes. Este resultado es similar a otro estudio donde el cariotipo de bajo riesgo constituyó un 93,4 % y el de alto riesgo un 6,6 %.³

Sobre la evolución de la LLA encontramos que el 42% de los pacientes presentaron recaída, similar a lo evidenciado en Cuba,²⁶ en cambio en Bogotá se detectó recaída luego del primer mes de tratamiento en solo el 17% de los paciente;²⁹ a su vez, en Buenos Aires hallaron recaída en 19,7 % de los pacientes.²⁵ Encontramos que la recaída más frecuente involucró infiltración a la MO con 33 %, igual como ocurrió en Bogotá, pero con un porcentaje mayor el cual fue 63 %²⁹ mientras que en México presentaron infiltración a la MO en 18,2% de los pacientes.³² Por otro lado, un estudio realizado en Brasil muestra que la infiltración más frecuentemente encontrada fue a hígado y bazo en un 63 y 57,8%, mientras la infiltración al SNC fue poco frecuente.³⁰

En relación a la EMR, encontramos EMR negativa en el 51 % de los pacientes pediátricos, mientras que el 32 % presentó EMR post-inducción, seguidos por lo que tuvieron EMR post-consolidación los cuales representaron el 10% de los pacientes. Un estudio en Lima, Perú obtuvo una EMR negativa de un 72,1 % y una EMR positiva de 25,6 %.³

Tabla 1. Características de la población pediátrica atendida por leucemia linfoblástica aguda en el HNAAA durante 2015-2019.

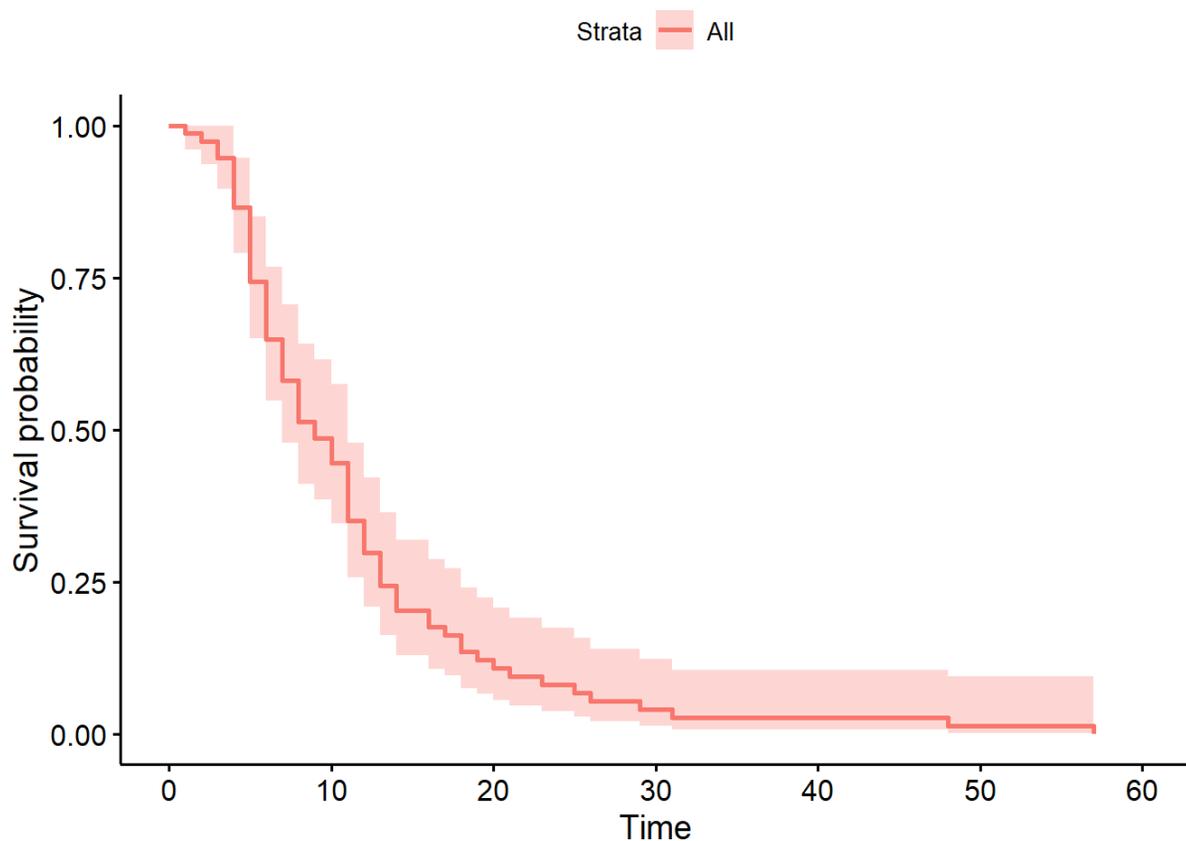
Característica	N = 92 ¹ (%)
Sexo	
Hombre	53 (58%)
Edad al diagnóstico	7,0 (4,0 - 11,0)
Tiempo de enfermedad (N= 44)	4,0 (2,8 - 8,0)
Leucocitos	15,790 (4,700 - 56,245)
Estirpe celular	
Linfocito B	85 (92%)
Linfocito T	7 (8%)
Estratificación	
Alto	53 (57,5 %)
Intermedio	6 (6,5 %)
Muy alto	33 (36 %)
Cariotipo	
Alto riesgo	5 (5,4 %)
Bajo riesgo	65 (70,6 %)
Muestra insuficiente	22 (24 %)
Recaída (N = 88)	
Médula ósea	29 (33 %)
Sin recaída	51 (58 %)
Sistema Nervioso Central	6 (6,8 %)
Testicular	2 (2,2 %)
EMR (N =88)	
Negativa	45 (51 %)
Positiva a mantenimiento	4 (4,5 %)
Positiva Post-consolidación	9 (10 %)
Positiva Post-inducción	28 (32 %)
Positiva post-mantenimiento	2 (2,5 %)

¹ n (%); Mediana (Rango Intercuartílico)

La sobrevida global se definió como tiempo en meses desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier patología o hasta el último control realizado. Se calculó la sobrevida global en función del tiempo, para lo cual se utilizaron los datos de 74 pacientes, se encontró que a los 9 meses de seguimiento (IC 95%, rango intercuartílico de 7 – 11 meses) la probabilidad de sobrevida global era del 50%. Así mismo, la sobrevida global a los 5 años tiende a ser nula. (Gráfico 1)

Este resultado se puede comparar con el estudio de *Castro-Arechaga*, el cual encontró una sobrevida global a los 5 años de 32,5%.³ Por otro lado, un estudio realizado en dos hospitales de México, mostraron que la supervivencia en el tercer nivel de atención fue de 82 % a los 4 años de seguimiento mientras que en el segundo nivel fue de 55%.⁴ En Brasil, *Lustosa* encontró que la sobrevida global de la enfermedad a los 5 años fue de $72 \pm 5,24$ %, ³⁰ sin embargo, el resultado que encontró *Bonilha* fue menor (52 %) y también fue realizado en población pediátrica brasileña.³³

Gráfico 1. Sobrevida global de los pacientes pediátricos atendidos por leucemia linfoblástica aguda en el HNAAA durante 2015-2019.

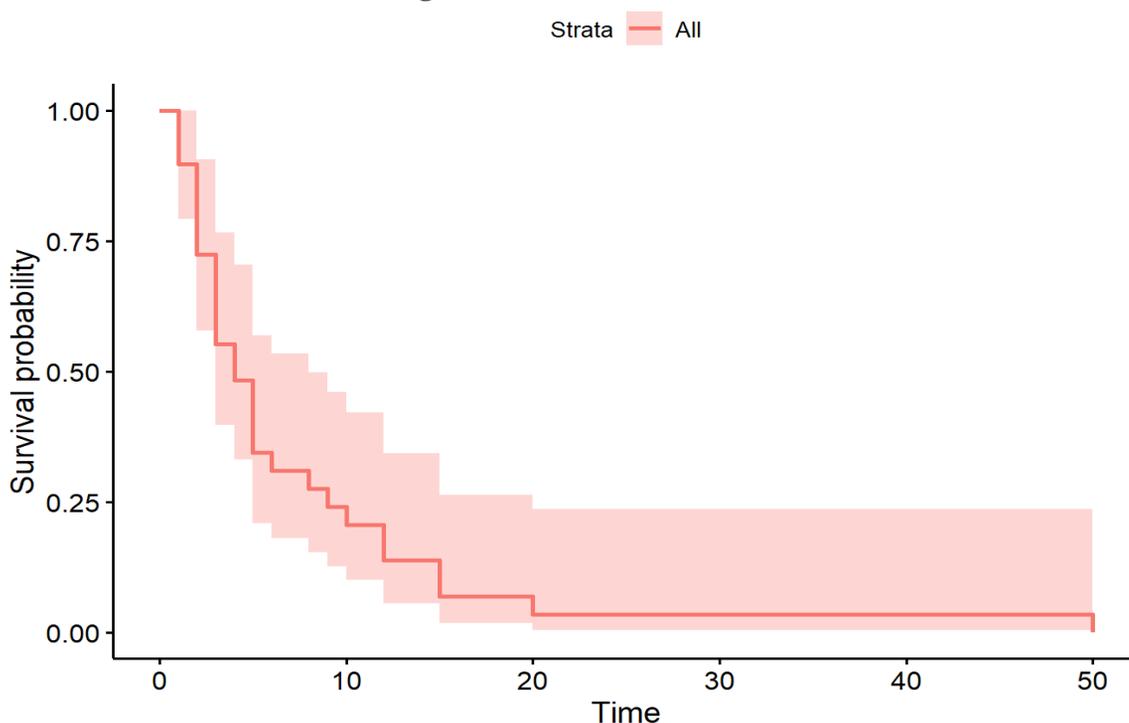


La sobrevida libre de enfermedad tuvo como definición el tiempo en meses desde el diagnóstico hasta la presentación de un evento, ya sea recaída o la presentación de una segunda neoplasia o hasta el último control realizado. Respecto al análisis sobrevida libre de enfermedad en función del tiempo, solo se obtuvieron datos de 29 pacientes, en los cuales se evidenció que a los 4 meses (IC 95%, rango intercuartílico de 3 – 8 meses) la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad era del 50%; sin embargo, tiende a ser nula al final del seguimiento de 5 años. (Gráfico 2)

Este resultado fue menor comparado con *Castro-Arechaga*, que encontró una sobrevida libre de enfermedad de 66,1 %.³ y con el estudio de *Gupta* en Canadá donde fue de un $81,9 \pm 1,1\%$.³¹ Sin embargo, en Brasil, *Bonilha* en una cohorte desde 2011 hasta 2017 encontró que la sobrevida libre de enfermedad a los 6 años fue 45 %, ³³ mientras que el resultado que encontró *Lustosa* fue de $71,2 \pm 5,2\%$.³⁰

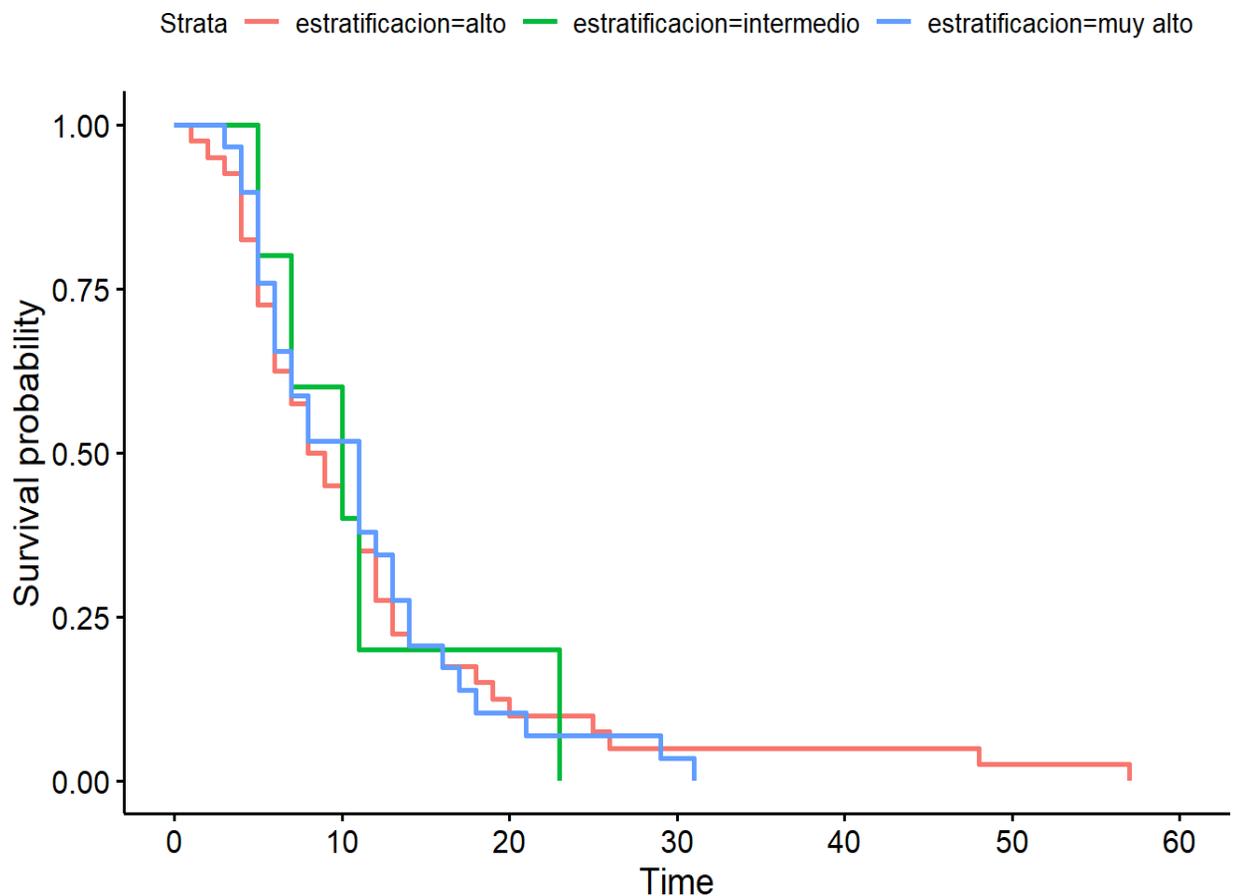
Como se ha podido evidenciar en este estudio, los resultados de sobrevidas, tanto global como libre de enfermedad a los 5 años, difieren mucho con otros estudios, esto se podría deber a varias razones. Primero, la población incluida en este censo fue mucho más pequeña que en los estudios mencionados, quizás por la afluencia de pacientes al HNAAA. También debemos mencionar falencias en el seguimiento de los pacientes, por ejemplo, en algunos casos los pacientes vuelven a sus establecimientos de salud de origen y así se pierde el seguimiento por el hospital, o en otros casos, los pacientes simplemente dejan de acudir a sus controles.

Gráfico 2. Sobrevida libre de enfermedad de los pacientes pediátricos atendidos por leucemia linfoblástica aguda en el HNAAA durante 2015-2019.



Con respecto a la sobrevida global según grupo de riesgo terapéutico, se determinó que en el grupo de riesgo alto a los 8 meses y medio (IC 95%, rango intercuartílico de 6 – 12) la probabilidad de fallecer fue del 50%; en contraste, los pacientes pertenecientes al grupo de riesgo muy alto a los 11 meses de seguimiento (IC 95%: 7 – 13) tenían una probabilidad de fallecer del 50 %. Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre estos grupos ($p = 1$) (Gráfico 3) En el estudio de *Bonilha*, evidenció que la sobrevida global a los 6 años, según el grupo de riesgo intermedio, alto y muy alto fue 74%, 57%, 42% respectivamente, encontrándose diferencia significativa entre dichos grupos de riesgo.³³

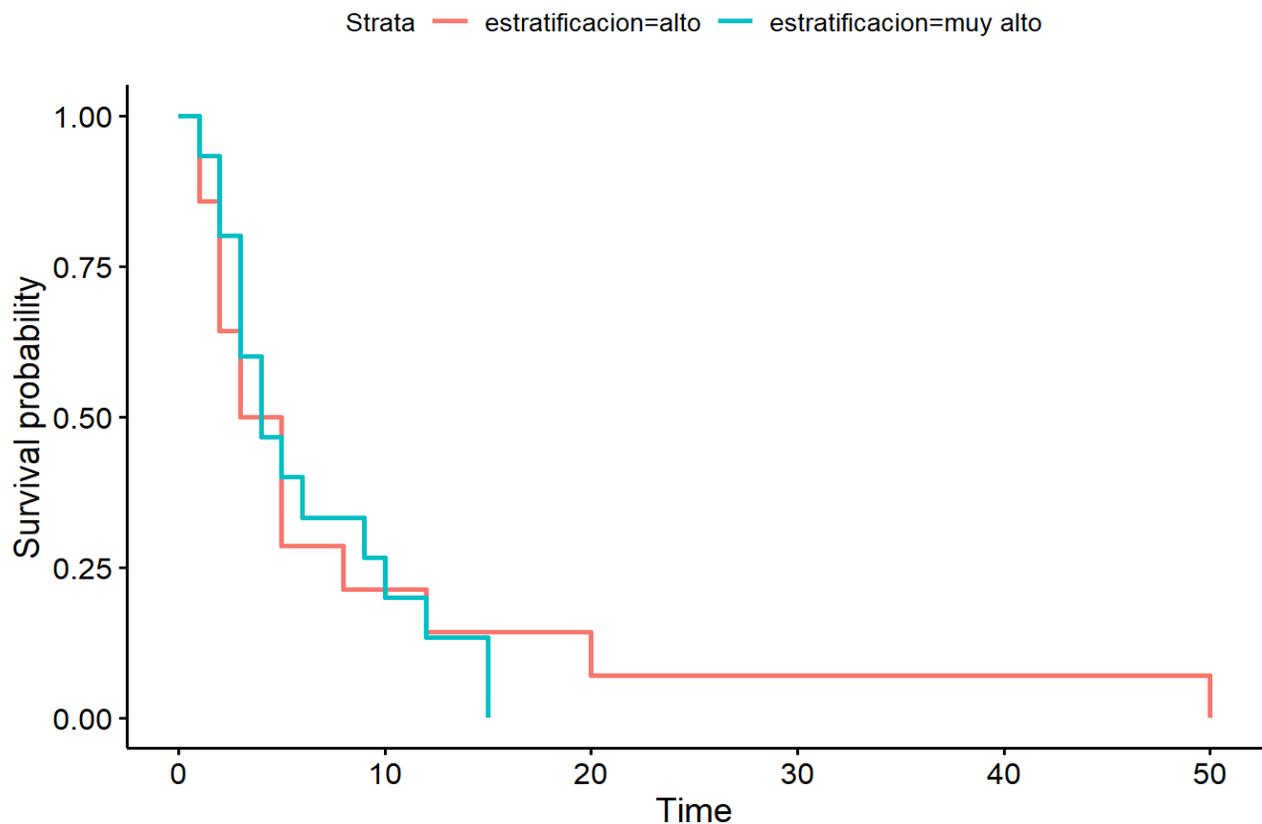
Gráfico 3. Sobrevida global de los pacientes pediátricos atendidos por leucemia linfoblástica aguda en el HNAAA durante 2015-2019, según grupo de riesgo terapéutico.



En relación a la sobrevida libre de enfermedad según grupo de riesgo terapéutico, los pacientes que estuvieron catalogados en el riesgo como alto y muy alto, a los 4 meses tuvieron 50% de probabilidad de recaída o aparición de una nueva neoplasia, no se encontró diferencia significativa entre los grupos de riesgo. (Gráfico 4)

En el estudio realizado en Brasil por *Bonilha*, se determinó que la sobrevida libre de enfermedad a los 6 años según el grupo de riesgo terapéutico intermedio, alto y muy alto fue de 69%, 47% y 38% respectivamente, también siendo estadísticamente significativa la diferencia.³³

Gráfico 4. Sobrevida libre de enfermedad de los pacientes pediátricos atendidos por leucemia linfoblástica aguda en el HNAAA durante 2015-2019, según grupo de riesgo terapéutico.



Conclusiones

La probabilidad de sobrevida era del 50 % a los 9 meses de seguimiento, y a los 5 años esta tendía a cero; así mismo, la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad era del 50 % a los 4 meses de seguimiento, pero era nula hacia los 5 años.

La población pediátrica atendida por leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante 2015-2019 fue masculina en el 58%, detectándose una mediana de edad al diagnóstico de 7 años, también se evidenció que el tiempo de enfermedad hasta el diagnóstico fue de 4 semanas. En la población estudiada se detectó la estirpe celular tipo linfocito B en el 92 %. Respecto a la estratificación de riesgo, el 58 % de los pacientes pertenecieron al grupo de alto riesgo, y el 36 % fue incluido en el grupo de muy alto riesgo. Se encontró recaída en el 42 % de los pacientes, teniendo a la infiltración medular como sitio más frecuente de esta.

Según el riesgo terapéutico, la sobrevida global fue del 50 % a los 8 meses y medio para el grupo de alto riesgo; en cambio, para el grupo de muy alto riesgo, la probabilidad de sobrevida fue del 50 % a los 11 meses de seguimiento, sin tener diferencias significativas entre riesgos.

Según el riesgo terapéutico, los pacientes que pertenecieron al grupo de riesgo alto y muy alto riesgo tuvieron 50 % de probabilidad de recaída a los 4 meses de seguimiento.

Recomendaciones

Recomendamos realizar mayores estudios en los cuales se abarquen otros hospitales de la región, con el fin de lograr incluir mayor población pediátrica con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda porque en nuestro estudio la cantidad de pacientes fue pequeña, lo que pudo influir en el resultado que encontramos de sobrevida demasiado baja. También, se tendría que mejorar el sistema de seguimiento de dichos pacientes porque existió gran pérdida de pacientes en relación a sus atenciones médicas a lo largo de 5 años, y se podría investigar sobre la razón por la cual no regresan a sus consultas o deciden abandonar del tratamiento. Así mismo, el llenado de las historias clínicas podría mejorar, siendo más completo y riguroso.

Referencias bibliográficas

1. Payet E, Pérez P, Poquioma E DE. Registro de cáncer de Lima Metropolitana. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas “Dr Eduardo Cáceres Graziani”. 2016;5.
2. Hunger S, Mullighan C. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541–52.
3. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Med Exp Salud Publica*. 2018;35(3):416–24.
4. Reyes-López A, Miranda-Lora A, Ruíz-Cano J, Manuell-Lee G, Dorantes-Acosta E, Zapata-Tarrés M, et al. Factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al seguro popular. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(3):197–204.
5. Watanabe E. Manifestaciones clínicas y de laboratorio de la leucemia infantil en el Instituto Nacional de Salud del Niño 2007-2013. Instituto Nacional de Salud del Niño. 2015.
6. Rudant J, Lightfoot T, Urayama K, Petridou E, Dockerty J, Magnani C, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia and indicators of early immune stimulation: A childhood leukemia international consortium study. *Am J Epidemiol*. 2015;181(8):549–62.
7. Ramos W, Venegas D, Medina J, Guerrero P, Cruz A. Análisis de la situación del cáncer en el Perú. Lima; 2013.
8. Jiménez de Samudio A, Samudio M, Caniza M. Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr (Asunción)*. 2016;43(1):18–26.
9. Martínez J, Misnaza S. Mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia, 2008-2013. *Biomédica*. 2018;38(2):198–208.
10. González A, Menéndez A, Machín G, Svarch E, Campo M, Fernández R, et al. Resultados del tratamiento de la Leucemia Linfocítica Aguda del niño en Cuba. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2014;30(1):36–46.
11. Tello-Vera S, Colchado-Aguilar J, Carpio-Vásquez W, Rodríguez-Gueorguiev N, Díaz-Vélez C. Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú. *Rev Venez Oncol*. 2018;30(1):1–9.
12. Burga D, Tafur B. Tiempo de recaída posterior a quimioterapia de inducción en niños con leucemia linfoblástica aguda atendidos en un Hospital Nacional de Chiclayo. Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo; 2020.
13. Matos D. Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012. Universidad Católica de Santa María; 2014.
14. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2009;23(4):655–74.
15. Castañeda-Huerta J. Leucemia linfoblástica aguda. *Rev Med MD*. 2009;1(4):1–8.
16. Lassaletta A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integr*. 2016;20(6):380–9.
17. Greer J, Rodgers G, Glader B, Arber D, Means R, List A, et al. Wintrobe ' s Clinical

- Hematology. 14a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
18. Quezada N. Texto de Hematología Clínica. Lima: Fondo Editorial Comunicacional del Colegio Médico del Perú; 2017.
 19. Jaime J, Gómez D. Hematología: La sangre y sus enfermedades. 2da ed. McGraw Hill. México; 2009.
 20. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Guía de Práctica Clínica de Manejo de Leucemia Linfoblástica Aguda en Pediatría HNERM. En Lima; 2011.
 21. Cárdenas-Araujo D, Gutiérrez-Aguirre C. Métodos para detectar enfermedad mínima residual en leucemia linfoblástica aguda y su aplicación clínica. *Rev Hematol Mex.* 2018;19(1):41–9.
 22. Badell-Serra I. Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico. Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013. Pethema. 2014;1–261.
 23. López R, Raya J, Martínez B, Cabrera R, Rodríguez J. Estudio de la enfermedad mínima residual en el cáncer infantil. *Oncol (Barc).* 2004;27(10):569–78.
 24. Bastida P, García P, Solsona M, Ortega J, Sánchez de Toledo J. Leucemia mínima residual : nuevo concepto de remisión completa. *An Pediatr.* 2005;63(5):390–5.
 25. Pennella C, Rossi J, Baialardo E, Alonso C, Gutter M, Rosa L, et al. Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down: análisis comparativo con pacientes sin síndrome de Down. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(4):e500–7.
 26. Fernández M, Pérez Y, Urgellés D, Fernández M. Supervivencia de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Medisan.* 2019;23(3):412–23.
 27. Trujillo A, Linares A, Sarmiento I. Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia. *Rev Fac Med.* 2016;64(3):417–25.
 28. Miranda A, Zapata M, Dorantes E, Reyes A, Marín D, Muñoz O, et al. Estímulo iatrogénico y tiempo al diagnóstico en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2011;68(6):419–24.
 29. 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):71–81.
 30. Lustosa de Sousa D, de Almeida Ferreira F, Cavalcante F, de Oliveira M. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: Prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hemoter.* 2015;37(4):223–9.
 31. Gupta S, Sutradhar R, Guttman A, Sung L, Pole J. Socioeconomic status and event free survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia: A population-based cohort study. *Leuk Res.* 2014;38(12):1407–12.
 32. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes E, Arellano-Galindo J, García-Jiménez X, Tiznado-García, Dueñas-González M, et al. Survival of Mexican children with acute lymphoblastic leukaemia under treatment with the protocol from the Dana-Farber cancer institute 00-01. *Biomed Res Int.* 2015;1–9.
 33. Bonilha T, Obadia D, Valveson A, Land M. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in a single center in Brazil: A survival analysis study. *Cancer Rep.* 2022;5(1):1–6.

Anexos**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: Sobrevida global y libre de enfermedad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica en un hospital de Lambayeque 2015-2019**

N° HC: _____

CÓDIGO _____

Sexo: M F

Edad al diagnóstico: _____ años

Tiempo desde aparición de síntomas hasta el diagnóstico: _____ semanas

Recuento leucocitario al debut: _____ x 10³/mm³

Estirpe celular:

Linfocito B

Linfocito T

Bifenotipo

Estratificación de riesgo:

Intermedio

Alto

Muy Alto

Cariotipo:

Bajo riesgo

Alto riesgo

Recaída:

Sin recaída Médula ósea

SNC Testicular

Otro lugar de recaída

Enfermedad Mínima Residual:

Negativa Positiva a mantenimiento

Positiva post-inducción Positiva post-mantenimiento

Positiva a consolidación

Sobrevida Global: _____ semanas

Sobrevida Libre de Enfermedad: _____ semanas