

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“CURSO CLÍNICO Y PRONÓSTICO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA (LAL) EN EL HOSPITAL MATERNO
INFANTIL DEL ISSEMYM, TOLUCA, ESTADO DE MEXICO.”**

HOSPITAL MATERNO INFANTIL DEL ISSEMYM
TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE PEDIATRA
PRESENTA:

M.C. SIMÓN MISAEL CANEDO MENDARÓZQUETA

DIRECTOR DE TESIS: M. EN I.C. NORMA ARACELI LÓPEZ FACUNDO

REVISORES:

M.EN C.S. LUIS GUILLERMO DE HOYOS
M. EN C.S. MARIA DEL CARMEN FUENTES CUEVAS
ESP. EN PED. FAUSTO MANUEL PINAL GONZALEZ
ESP. EN PED. MARIA ENRIQUETA REYES BRAVO

TOLUCA DE LERDO, ESTADO DE MÉXICO, MAYO DEL 2013

RESUMEN:

Durante los últimos años, el cáncer en pediatría se ha convertido en un tema de gran importancia en nuestro país, no solo por el incremento significativo en la incidencia del mismo, sino por las altas tasas de mortalidad que representa, encontrándose en los primeros lugares de causas de muerte en la población pediátrica (4). Además, las herramientas diagnósticas, tanto de laboratorio como de imagenología, así como las estrategias terapéuticas de los procesos oncológicos en general representan un costo excepcionalmente alto en los presupuestos de salud.

Las leucemias son, con mucho, las enfermedades malignas que con mayor frecuencia se presentan en pediatría (14), siendo la leucemia aguda linfoblástica (LAL) el cáncer más común que se diagnostica en los niños y representa 23% de los cánceres diagnosticados en niños menores de 15 años, la más frecuentemente diagnosticada, representando entre el 80 y el 85% de todos los casos de leucemias. (1,2,3).

El pronóstico de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica en general es pobre, sin embargo, se han descrito varios factores que, de acuerdo con la presencia o ausencia de los mismos, el pronóstico de un paciente en particular se ve modificado. Se han logrado mejoras sorprendentes en cuanto a la supervivencia de niños y adolescentes con cáncer (15). Entre 1975 y 2002, la mortalidad por cáncer infantil ha disminuido en más de 50%. En cuanto a la LLA, la tasa de supervivencia a 5 años ha aumentado durante el mismo período de 60 a 89% en niños menores de 15 años y de 28 a 50% en adolescentes de 15 a 19 años de edad.(15)

En el presente estudio se evaluaron las características clínicas y paraclínicas del paciente con leucemia aguda linfoblástica al momento del diagnóstico y durante su evolución, con la finalidad de determinar los factores pronósticos de mayor peso en nuestro medio en relación con los descritos en la bibliografía.

SUMMARY.

Objectives: Leukemias are by far the malignant diseases that occur more frequently in children ⁽¹⁴⁾, acute lymphoblastic leukemia (ALL) the most common cancer diagnosed in children and represents 23% of cancers diagnosed in children under 15 years, the most frequently diagnosed, representing between 80 and 85% of all cases of leukemia. ^(1,2,3). We evaluated the clinical and paraclinical characteristics of patients with acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and during its evolution, in order to determine the prognostic factors of greater weight in our country in relation to those described in the literature.

Material and methods: We performed a retrolective cohort. There were evaluated the pediatric population of the Hospital Materno Infantil, ISSEMYM with a clinical diagnosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in whom this diagnosis has been performed at our institution by corroborating specific diagnostic methods. The data for this study were extracted from the medical records of each patient.

Results: There were 139 evaluable clinical records that were taken where clinical and laboratory data at diagnosis between June 1999 to November 2012, according to the data collection sheet, of which 77 cases (55.4 %) were male and 62 cases (44.6%) female. The minimum age was found 40 days, the maximum age was 16 years with a median of 6 years. The age group with the highest incidence was in preschool (1 year 1 month to 5 years, with 63 cases, 45.3%) The origin of the patients was determined by locations: Valley of Mexico, Toluca Valley, South Zone and North Zone found greater incidence the Valley of Mexico (61 cases, 43.9%). The most relevant clinical characteristics at diagnosis were fever (98 cases, 75.4%), lymphadenopathy (78 cases, 57.4%) and pallor (40 cases, 30.8%).

Within paraclinical characteristics most frequently encountered values were: hemoglobin 5.1 to 8 g / dl (57 cases, 41%), leukocytosis of 10,000 to 50,000 cells / dl (67 cases, 48.2%), Platelet 20-50000 / dl (58 cases, 41.7%). Uric acid was evaluated in 31 cases (minimum 3 mg / dl, maximum 45 mg / dl, mean 7.9 mg / dl, 7.9). Lactate dehydrogenase was evaluated in 32 cases (minimum 100 U / L, maximum 979 U / L, mean 433 U / L, 255). Mediastinal infiltration was found in 6 patients (4.3%)

Immunogenetic and morphological characteristics typical of the disease were: finding the most frequently immunophenotype was B (111 cases, 91%), finding the immunophenotype T only in 11 cases (9%). The cerebrospinal fluid was found abnormal at diagnosis in 16 cases (11.5%).

We found 53 cases (38%) with clinical, paraclinical and genetic stratification for high risk. There were 32 relapses (23%) being the most frequent sites of relapse

bone marrow level (18 cases, 56.3%) and central nervous system (11 cases, 34.4%). So far there have been cut 29 cases of death (23%). The most frequent causes of death were disease progression.

In the survival analysis excluded patients who died early, and those who discontinued. Overall survival of patients treated in hospital was 81.3% with an estimated time of 153 months and a confidence interval (95%) from 138 to 169 months. The event-free survival was 74% at 135 months with confidence interval (95%) of 118 to 152 months.

Conclusions: The prognosis of patients with ALL at our institution has improved significantly over time, with results comparable to the literature, however there is a deficiency in the tools to properly stratify the patient with ALL, specifically the molecular study, which has to be sent to another city with the inconvenience that this represents, so patients often initiate suboptimal treatments increasing the risk of mortality in the short, medium and long term.

ÍNDICE

Antecedentes	6
Planteamiento del problema	16
Justificaciones	17
Objetivo general	18
Objetivos específicos	19
Material y métodos	20
Descripción operacional de las variables	21
Análisis estadístico	24
Organización	25
Resultados	26
Discusión	31
Conclusiones	33
Bibliografía	34
Anexo I	38

ANTECEDENTES.

Las leucemias son procesos neoplásicos en los que la médula ósea normal es invadida y desplazada por células malignas pertenecientes a diferentes líneas celulares parcialmente diferenciadas o indiferenciadas ⁽¹⁾. El tipo de célula afectada constituye la base para la clasificación inicial de los procesos leucémicos en leucemias agudas linfoblásticas (LAL), leucemias agudas no linfoblásticas (LANL) y leucemias linfoblásticas crónicas ⁽¹⁾.

Dentro de las enfermedades neoplásicas malignas en pediatría, las leucemias agudas son las que se diagnostican con mayor frecuencia, estimándose en estados unidos de América alrededor de 2000 casos por año en niños menores de 15 años y, basándose en estadísticas de mortalidad, se estiman 40 casos por cada millón de niños menores de 15 años ⁽²⁾. Más del 80% de los casos corresponden al tipo de leucemia aguda linfoblástica ⁽³⁾ y una gran proporción del resto corresponden a leucemia aguda no linfoblástica; menos de 5% de los casos son diagnosticados como leucemia crónica en pacientes pediátricos. ^(2,3) Se observa un aumento marcado de la incidencia en niños de 2 a 3 años de edad (>80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón en niños de 8 a 10 años. La incidencia de LLA en niños de 2 a 3 años de edad es aproximadamente cuatro veces mayor que la de lactantes y casi 10 veces mayor que la de los adolescentes de 16 a 21 años.

Debido a razones no explicadas, la incidencia de LLA en niños blancos es sustancialmente más elevada que la de niños negros, con una incidencia casi tres veces más alta en niños blancos de 2 a 3 años de edad que en los niños negros. ^(3,4). La incidencia de LLA en niños hispanos parece ser la más alta (43 por millón) ^(3,4).

Se han identificado algunos factores relacionados con un aumento del riesgo de LLA. Los factores primarios de riesgo de LLA incluyen los siguientes:

- Exposición prenatal a rayos X.
- Exposición posnatal a dosis altas de radiación (por ejemplo, radiación terapéutica como la que se usó previamente para afecciones tales como la tiña del cuero cabelludo y el agrandamiento del timo).
- Síndrome de Down y otras afecciones genéticas. ^(5,6,41)
- Polimorfismos genéticos heredados. ^(5,6,41)

Los niños con síndrome de Down tienen un aumento del riesgo de presentar tanto LLA como leucemia mieloide aguda (LMA) ^(7,8) con un riesgo acumulado de

presentar leucemia de aproximadamente 2,1% a los 5 años de edad y de 2,7% a los 30 años de edad. ^(7,8) Aproximadamente entre la mitad y dos tercios de casos de leucemia aguda en niños con síndrome de Down son LLA. Los pacientes de LLA y síndrome de Down tienen una incidencia más baja de hallazgos citogenéticos favorables, (t(12;21) e hiperdiploidía) y hallazgos citogenéticos desfavorables (t(9;22), t(4;11) e hipodiploidía), y una incidencia más baja del fenotipo de células T ^(9,10,11,12). Aproximadamente 50% de los niños con síndrome de Down y LLA tienen una eliminación intersticial recidivante de la región pseudoautosómica (PAR) de los cromosomas X e Y que yuxtapone el primero, exón no codificante de P2RY8, con la región de codificación de CRLF2. El gen de fusión resultante P2RY8-CRLF2 se observa con una frecuencia mucho más baja (<10%) en los niños sin síndrome de Down con LLA de células B precursoras. ^(13,14) Aproximadamente 20% de los casos de LLA que se presentan en niños con síndrome de Down exhiben mutaciones JAK2 somáticamente adquiridas, ^(15,16,17) un hallazgo que es poco común en niños más pequeños con LLA, pero que se observa en un subconjunto de niños principalmente mayores y adolescentes con riesgo alto de LLA de células B precursoras. ⁽¹⁸⁾ Casi todos los casos de síndrome de Down y LLA con mutaciones del JAK2 también tienen una eliminación PAR y expresan el gen de fusión P2RY8-CRLF2. ⁽¹³⁾ Las pruebas preliminares no indican una correlación entre el estado de la mutación JAK2 y la supervivencia sin complicaciones a 5 años en niños con síndrome de Down y LLA. ⁽¹⁶⁾

Mientras que la gran mayoría de casos de LMA en niños con síndrome de Down se presenta antes de los 4 años (mediana de edad, 1 año), ⁽⁹⁾ la LLA en niños con síndrome de Down tiene una distribución de edad similar a la de la LLA en niños sin síndrome de Down, con una mediana de edad de 3 a 4 años. ^(10,11) El aumento en la presentación de la LLA también se relaciona con otras afecciones genéticas, incluso neurofibromatosis, ⁽¹⁹⁾ síndrome de Shwachman, ^(20,21) síndrome de Bloom ⁽²²⁾ y ataxia telangiectasia. ⁽²³⁾

En estudios de asociación genómica amplia, se observa que los polimorfismos genéticos de la línea germinal (heredados) se relacionan con la aparición de la LLA infantil. ⁽²⁴⁾ Por ejemplo, los alelos de riesgo del ARID5B, un gen que codifica un factor de transcripción importante en el desarrollo embrionario, la expresión génica de células específicas y la regulación del crecimiento celular se relacionan fuertemente con la presentación de la LLA de células B precursoras hiperdiploides. ^(25,26,40,41)

Algunos casos de LLA tienen un origen prenatal. Las pruebas que avalan esto provienen de la observación de que la inmunoglobulina o los reordenamientos del antígeno receptor de células T, que son únicos en las células leucémicas de cada paciente, se pueden detectar en muestras de sangre obtenidas en el momento del

nacimiento. ^(27,28) De forma similar, hay datos que dan cuenta de que los pacientes con LLA caracterizada por anomalías cromosómicas específicas tienen células sanguíneas portadoras de dichas anomalías en el momento del nacimiento con cambios genéticos cooperativos adicionales adquiridos después del nacimiento. ^(27,28,29) En un estudio, 1% de las muestras de sangre neonatales (tarjetas de Guthrie) resultaron positivas a la translocación TEL-AML1, excediendo por mucho al número de casos de LLA TEL-AML1 en niños. ^(30,38,39) Otros informes confirman ⁽³¹⁾ y no confirman ⁽³²⁾ estos hallazgos, sin embargo, esto puede sustentar la hipótesis de que los cambios genéticos adicionales son necesarios para la presentación de este tipo de LLA. Los estudios genéticos de gemelos idénticos con leucemia concurrente apoyan aún más el origen prenatal de algunas leucemias. ⁽³³⁾

En la actualidad, se reconocen factores leucémicos bien definidos, como el benceno, los plaguicidas e insecticidas clorados como el 1, 3-dicloropropano, el ácido 2,4-diclorofenoxiacético, los fenoles clorados usados para conservar madera como el pentaclorofenol, los colorantes para el pelo y algunos derivados del petróleo. La toxicidad del benceno está en función de su concentración en el ambiente, pero de 1 a 10 partes por millón (ppm) pueden producir lesión cromosómica y cuando llega a una concentración de 10,000 ppm, puede ocasionar la muerte del sujeto expuesto en pocas horas. Existen pruebas de que los agentes antineoplásicos son leucemógenos, lo mismo que las radiaciones ionizantes y las infecciones virales en especial el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1); también puede tener un papel en leucemogénesis el virus de Epstein-Barr y el virus de la hepatitis. En el desarrollo de las neoplasias hematológicas es interesante el papel de algunos genes que sufren arreglos del DNA como los protooncogenes y los oncogenes cuyos productos pueden caracterizar algunas variantes neoplásicas en especial la leucemia granulocítica crónica. En 1960 se describió la primera anomalía cromosómica en una enfermedad neoplásica: el cromosoma Filadelfia en la leucemia granulocítica crónica, definida como una traslocación recíproca de material genético entre los cromosomas 9 y 22. Se tienen pruebas de que el cromosoma Filadelfia define al paciente con dicha leucemia y los sujetos diagnosticados con esta enfermedad que no tienen esta alteración cromosómica a menudo sufren otros padecimientos como síndromes mielodisplásicos, leucemia monocítica crónica y anemia refractaria con exceso de blastos. ^(1, 34,35,36)

La leucemia aguda linfoblástica es el resultado de la expansión de una clona anormal caracterizada por una alteración del genoma que origina un crecimiento autónomo y detención en la maduración celular; más del 90% de los pacientes presentan alguna alteración genética de tipo estructural. El estudio de las características de la superficie de la membrana de las células leucémicas ha

permitido definir que el 80% de los pacientes presentan blastos que corresponden a células pre B o pre B tempranas, esto es, que corresponden a progenitores de la línea de células linfoides, mientras que solo del 2 al 3 % tiene células blásticas con características de linfocitos maduros; el resto corresponden a leucemias de células T y a las leucemias mixtas, cuyas células anormales expresan características fenotípicas de la línea de células linfoides y de la línea de células mieloides. Las leucemias de células T se presentan con un número muy alto de leucocitos, infiltración del sistema nervioso central y datos relacionados con masas tímicas. El pronóstico de las leucemias de células T es más desfavorable en relación con las leucemias de células B. Las leucemias de células pre B pueden identificarse por la presencia del antígeno leucocitario humano DR (HLA-DR) y de uno o más de los antígenos de diferenciación leucocitaria (CD) como CD-19, CD-20 o CD-22G. La mayor parte de los linfoblastos de ésta variedad de leucemia poseen el antígeno CD-10, conocido también como antígeno común. (1,4, 34,35)

Las leucemias linfoblásticas tienen algunas características citogenéticas de interés: 24% de los niños con LAL presentan blastos leucémicos con cariotipos de más de 50 cromosomas -51:60-; a menudo existen trisomías y baja frecuencia de traslocaciones cromosómicas las cuales constituyen un subgrupo de casos con pronóstico relativamente mejor que los que presentan blastos de 47-49 cromosomas. Los pacientes con hiperdiploidia tienen un índice de DNA alto y se ha definido que el pronóstico más favorable es el de los pacientes con un índice de DNA de 1.6 o mayor el cual puede ser medido por citometría de flujo en sangre periférica o médula ósea. (1,2, 36,37,39)

La asociación Franco-Américo-Británica (FAB) ha clasificado a las LAL de acuerdo a su morfología en tres tipos: L1, L2 y L3 (tabla 1), cuya importancia reside en el pronóstico de los pacientes de acuerdo con el tipo morfológico que presentan.

Tabla 1: Clasificación morfológica de la FAB. (6)

Clasificación	Tipo(s) celular(es)	Características
L1	Microlinfoblastos	Microlinfoblastos pequeños, frecuentemente sin nucléolos, o son pequeños e inconspicuos.
L2	Grandes linfoblastos indiferenciados	Célula grande más indiferenciada, casi siempre contiene nucléolos que varían en tamaño y cantidad.
L3	Tipo Burkitt	Célula grande de núcleo regular oval o redondo con uno o más nucléolos vesiculares prominentes. Vacuolación citoplásmica prominente en la mayoría de las células, idéntica a las descritas en las células del linfoma de Burkitt.

Clínicamente, los procesos leucémicos se presentan con cuatro manifestaciones sindrómicas que pueden ser: síndrome anémico, síndrome hemorrágico, síndrome infiltrativo y síndrome infeccioso (manifestado primordialmente por fiebre prolongada). Un paciente en particular suele presentarse a consulta con cualquiera de estos síndromes o con una combinación de los mismos. (1,2,3,4)

El 80% de los pacientes con leucemia aguda presenta anemia al momento del diagnóstico, cuyo grado se relaciona con el pronóstico de la enfermedad. Con frecuencia se trata de una anemia hipoproliferativa, aunque en algunos casos puede tratarse de una anemia hemolítica autoinmune como sucede en la LLC. Los pacientes con leucemia aguda pueden tener manifestaciones de hipoxia tisular a su ingreso tales como somnolencia, fatigabilidad, astenia e hipodinamia. En algunos casos se ha demostrado aplasia pura de serie roja, la cual remite con el tratamiento de inducción a la remisión de la leucemia. La anemia suele ser de tipo normocítica y normocrómica, aunque en algunas variedades poco frecuentes como la eritroleucemia puede haber anemia macrocítica así como normoblastemia. Los tratamientos antineoplásicos pueden inducir megaloblastosis.

(1,2,8)

La manifestación más frecuente del síndrome infiltrativo es la esplenomegalia de grado variable y está relacionada con el tipo y el estadio del proceso leucémico. Ocasionalmente existe infarto esplénico con o sin datos de irritación peritoneal. Como un suceso excepcional se ha descrito ruptura esplénica. Los crecimientos ganglionares o adenomegalias se han descrito como una característica de la LAL, las cuales suelen ser generalizadas con ganglios libremente movibles y en algunas ocasiones dolorosos. La adenomegalia prominente así como la presencia de masa mediastínicas al momento del diagnóstico se han considerado signos de pronóstico desfavorable. Se ha descrito nefromegalia en el 8% de los casos, un 6% unilateral y 2% bilateral, relacionada con infiltración blástica localizada principalmente en la corteza renal, sin embargo esto no ocasiona insuficiencia renal excepto cuando el tratamiento precipita una nefropatía por hiperuricemia. La infiltración meníngea al momento del diagnóstico se ha descrito en un 5% de los pacientes pediátricos y hasta el 15% de los pacientes adultos con leucemias agudas, pero puede desarrollarse en cualquier etapa del curso de la enfermedad, comúnmente durante los primeros dos años de evolución. Los síntomas principales de la infiltración meníngea son: cefalea, letargo, náuseas y vómito, así como otras manifestaciones relacionadas con el aumento de la presión intracraneana como el edema de papila, rigidez de nuca y signo de Brudzinkski y Kerning positivos. El examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) puede demostrar infiltración blástica, pero su identificación requiere de entrenamiento adecuado y la preparación de frotis finos, concentración de las células en una citocentrífuga y

resuspensión en suero para la preparación adecuada de los frotis. Se ha señalado que la presencia de 10 o más blastos en el frotis de LCR basta para hacer el diagnóstico, sin embargo el número no es restrictivo si se encuentran células claramente anormales. (1)

La infiltración de sangre periférica con células leucémicas es evidente en dos terceras partes de los pacientes a su ingreso y 60% de los casos se acompaña de leucocitosis de más de 10,000 células por microlitro (mcLt); una cifra de más de 50,000 células por mcLt., se considerada indicador de pronóstico desfavorable. Una tercera parte de los casos de leucemia aguda presenta leucopenia al ingreso y con frecuencia pancitopenia periférica. Así mismo, puede existir neutropenia incluso en pacientes con cuentas leucocitarias elevadas ya que estas están determinadas por la infiltración blástica. En médula ósea, 25% de células blásticas son suficientes para establecer el diagnóstico. Con respecto a la infiltración del sistema musculoesquelético, esta puede demostrarse por estudios de imagen de huesos largos en donde pueden observarse lesiones osteolíticas, desprendimiento del periostio, osteoporosis o zonas de radiolucidez, constituyendo el dolor óseo una de las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad. (1,2)

Las manifestaciones hemorrágicas de los pacientes con procesos leucémicos agudos se presentan frecuentemente con petequias y equimosis en extremidades así como hematomas persistentes posteriores a traumatismos relativamente leves; puede existir epistaxis recurrente y profusa e incluso hematuria micro o macroscópica. Los procesos hemorrágicos son secundarios a trombocitopenia ocasionada por la infiltración de la médula ósea o inducida por el tratamiento, sin embargo se han descrito alteraciones francas del sistema de la cascada de la coagulación. (1,2,3)

Como se mencionó anteriormente, los pacientes con leucemias agudas frecuentemente presentan un síndrome infeccioso como primera manifestación del proceso neoplásico, el cual se caracteriza por infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas o bajas, infecciones gastrointestinales o de vías urinarias y, en muchas ocasiones, con fiebre prolongada sin un foco infeccioso evidente. Dichos procesos infecciosos no se manifiestan en forma típica, dificultando así el diagnóstico y requiriendo tratamiento antimicrobiano de amplio espectro de forma empírica. De igual manera, es común encontrar fiebre acompañada de neutropenia tanto en los pacientes de nuevo ingreso como en el paciente con tratamiento antineoplásico, lo que favorece infecciones por microorganismos oportunistas y atípicos, requiriéndose en éstos casos el uso de antimicóticos asociados a antibióticos de amplio espectro. (1,4)

El diagnóstico de la leucemia aguda se inicia con la sospecha basada en la historia clínica, tomando en cuenta los antecedentes hereditarios y familiares, los antecedentes personales no patológicos como el medio socioeconómico, zona geográfica, actividad laboral de los padres del paciente y la posibilidad de contacto con factores leucemógenos; se debe de realizar un minucioso interrogatorio sobre el padecimiento actual así como un exploración física completa e intencionada en busca de adenomegalias y crecimiento hepatoesplénico. Deberán solicitarse estudios paraclínicos de laboratorio e imagenología intencionados: hemograma completo con cuenta plaquetaria y frotis de sangre periférica, cuantificación de ácido úrico y deshidrogenasa láctica, aspirado de médula ósea y, en ocasiones, toma de biopsia de la misma. De igual forma habrá que realizar estudios complementarios más específicos como inmunofenotipo, cariotipo y estudios citogenéticos para determinar con exactitud el tipo y subtipo de leucemia ya que en base a los resultados se establecerá el tratamiento antineoplásico de elección para un caso en particular. (2,3,4)

El tratamiento antineoplásico combinado es la modalidad terapéutica más usada en la actualidad. El objetivo de la primera fase de tratamiento es la inducción a la remisión (usándose generalmente vincristina, L-asparginasa más doxorubicina y un esteroide como prednisona o dexametasona) (44,47) y la consolidación para reducir la leucemia residual y minimizar el desarrollo de resistencia cruzada (tratamiento intensivo con L-asparginasa o metrotexate endovenoso más 6-mercaptopurina). La segunda fase del tratamiento, denominada consolidación, involucra la profilaxis de la infiltración presintomática al sistema nervioso central (SNC), realizando una terapia intratecal con metrotexate, hidrocortisona y ara-C. La tercera fase del tratamiento se denomina terapia de mantenimiento requiriendo manejo con metrotexate semanal y 6-mercaptopurina diario. Sin embargo, los esquemas varían de acuerdo con la experiencia del médico tratante así como del tipo de leucemia, los factores de riesgo asociados y la respuesta favorable o la toxicidad que puede presentarse de diferentes formas e intensidades en cada paciente en particular. (45,46) Si se logra mantener una remisión completa después de 2 a 3 años, la terapia de mantenimiento podrá discontinuarse y se mantendrá al paciente en vigilancia estrecha en busca de datos de recaída (médula ósea, SNC, testículo, etc.). Es importante destacar que en el paciente con sobrevida prolongada se deberá mantener un vigilancia estrecha en búsqueda de efectos colaterales a largo plazo de la quimioterapia, los cuales incluyen disfunción de órganos específicos, maduración sexual retardada, inmunosupresión y neoplasias malignas secundarias. (2)

Desde el advenimiento de terapias de mayor efectividad, los esfuerzos se han dirigido a la identificación de factores pronósticos en los pacientes con

enfermedades malignas, lo cual es sumamente importante no solo para el paciente y su familia, sino para la adecuada evaluación científica de la eficacia terapéutica. La estadificación pronóstica ha sido particularmente difícil en el caso de la leucemia aguda, dado que ésta se encuentra diseminada en el momento del diagnóstico, sin embargo se han logrado hacer algunos avances especialmente en los casos de LAL en niños. (8)

Los factores pronósticos de mayor peso descritos en la actualidad son los siguientes:

Cuenta leucocitaria inicial:

La cuenta leucocitaria inicial es posiblemente el factor pronóstico identificado más significativo, existiendo una relación lineal entre ésta y la sobrevida del paciente con LAL. Se considera que los pacientes con una cuenta leucocitaria inicial en el momento del diagnóstico menor a 10,000 células por mcLt tienen mejor pronóstico que el esperado; en los pacientes con cuentas entre 10,000 y 49,000 células por mcLt, se ha encontrado variabilidad en diferentes estudios, sin embargo la información combinada, muestra un pronóstico similar al esperado; los pacientes con cuentas de 50,000 a 99,000 células por mcLt son considerados de mal pronóstico, ya que tienen mayor riesgo fracaso al tratamiento y recaída temprana.

(1,4,11,12)

Edad:

Los pacientes menores de 1 año y más de 10 años al momento del diagnóstico tienen un pronóstico relativamente más pobre que aquellos que se encuentran entre dichas edades. El peor pronóstico ha sido documentado en los pacientes lactantes menores de 1 año ya que este grupo de pacientes presentan una gran resistencia a la terapéutica actual.

Género:

En la mayoría de los estudios se ha reportado un mejor pronóstico para el género femenino debido al riesgo de recaída testicular en los pacientes masculinos, además de una incidencia mayor de leucemia de células T observada en varones de edad relativamente mayor, la cual se presenta frecuentemente con cuentas leucocitarias iniciales más altas, visceromegalia, linfadenopatía y masa mediastinal. (1,4,5,8,11,12)

Factores citogenéticos:

Las anormalidades citogenéticas en cuanto al número y la estructura de los cromosomas tienen un significado pronóstico importante. Los pacientes con

hiperdiploidias tienen un pronóstico relativamente favorable en comparación con aquellos pacientes que presentan hipodiploidías o pseudodiploidías, los cuales tienen un pronóstico pobre. Además los pacientes con trisomías de los cromosomas 4 y 10 se han asociado con riesgo bajo de falla terapéutica. Las traslocaciones t(12;21)(p12q22) que generan fusión del gen TAL y AML 1, recientemente se han asociado a un mejor pronóstico. Otras traslocaciones, sin embargo, han sido asociadas a falla terapéutica y recaída temprana como los del caso t(8;14), t(9;22) y t(1;19). (1,4,5,8, 37,38,39)

Inmunofenotipo:

Los pacientes con LAL de Inmunofenotipo B tienen en general un pronóstico desfavorable y, aunque los pacientes con LAL de células T han sido asociados a un peor pronóstico, este depende de la cuenta leucocitaria inicial como factor determinante de la sobrevida. Los pacientes con LAL de células pre-B tempranas son considerados los de mejor pronóstico, sin embargo esto depende de otros factores asociados como la edad y la cuenta leucocitaria inicial. La clasificación morfológica de la FAB se ha relacionado también con el pronóstico del paciente con LAL: los pacientes con subtipo L1 y L2 se consideran de mejor pronóstico que aquellos con subtipo L3. (4,8)

Raza:

Los pacientes de raza negra tienen un pronóstico relativamente desfavorable, asociado a una cuenta leucocitaria generalmente más elevada al momento del diagnóstico, mayor frecuencia de subtipo FAB L2 y presencia de masa mediastinal en comparación con pacientes de raza blanca. (4)

Infiltración:

El grado de hepatoesplenomegalia y linfadenopatía ha sido asociado al pronóstico en múltiples estudios como factores independientes, incluso después del ajuste de la cuenta leucocitaria inicial. (1,4,8,11)

Respuesta al tratamiento:

Los pacientes que no presentan una remisión completa dentro de las 4 a 6 semanas usuales del periodo de inducción a la remisión presentan un elevado índice de recaída temprana y sobrevida menor. De igual forma, los pacientes que presentan leucemia residual demostrable en aspirado de médula ósea a los 14 días de iniciado el tratamiento tienen un pronóstico desfavorable. (4,11)

Estado nutricional:

Múltiples estudios han relacionado un estado nutricional deficiente (definido como peso y talla por debajo de 2 desviaciones estándar) con un pronóstico pobre en comparación de pacientes con un estado nutricional adecuado. ⁽⁴⁾

Sobrevida:

Se entiende por sobrevida al periodo de tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico y la última valoración del paciente y se ha clasificado para fines estadísticos en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad. La sobrevida del paciente con LAL depende directamente de la presencia o ausencia de los factores pronósticos comentados previamente al momento del diagnóstico así como de las estrategias terapéuticas que se puedan ofrecer de acuerdo a la experiencia institucional. Los grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con LAL durante los últimos 50 años han permitido que dicho padecimiento haya pasado a ser de una enfermedad fatal a un padecimiento con índices de curación del 65 al 75 %. ^(4,5)

Rajajee S. y cols. (India) reportan un grupo de 135 pacientes con LAL, de los cuales 34 (27%) presentaron una sobrevida libre de enfermedad (SLE) al momento del análisis; de éstos, 41% tenían SLE después de 2 años de tratamiento, 31% después de 3 años de tratamiento y 18.7% después de 3 años de tratamiento y un año de vigilancia. ⁽⁹⁾ Horibe K y cols. (Japón) realizaron un estudio de 670 niños, obteniendo una sobrevida global a 7 años del 76% (+/- 1.9%) y una SLE del 61.4% (+/-2.1%). ⁽¹⁰⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El cáncer representa una causa muy importante de morbimortalidad en la población pediátrica de nuestro país, considerándose la cuarta causa de mortalidad en la población menor de 5 años, después de las infecciones de vías respiratorias, las infecciones gastrointestinales y los accidentes; en la población comprendida entre los 5 y los 15 años, representa la segunda causa de mortalidad después de los accidentes. La leucemia es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en pediatría y el 80% de éstas corresponden al tipo de leucemia aguda linfoblástica.

La importancia del estudio sobre el curso clínico y pronóstico de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica reside en la necesidad de reconocer los datos clínicos y paraclínicos del paciente afectado, lo cual permite realizar un diagnóstico temprano para poder ofrecer un tratamiento específico oportuno, extender la sobrevivencia del paciente y más importante aún, ofrecerle una mejor calidad de vida.

¿Cuál es el curso clínico y pronóstico de pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica en el Hospital Materno Infantil del ISSEMYM, Toluca, Estado de México?

JUSTIFICACIONES:

1. Los padecimientos oncológicos constituyen una de las principales demandas de atención en la consulta pediátrica de nuestra institución.
2. No existen reportes recientes de la evolución y sobrevida de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en nuestra institución.
3. El conocimiento de las características clínicas de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica permite establecer un diagnóstico temprano y una terapéutica oportuna.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar el curso clínico y pronóstico de los pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) en el Hospital Materno Infantil del ISSEMYM.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Reconocer las características clínicas y de laboratorio presentes al momento del diagnóstico de pacientes con LAL atendidos en el HMI del ISSEMYM.
2. Evaluar la evolución de los pacientes con LAL atendidos en nuestra institución.
3. Calcular la sobrevida de los pacientes con LAL atendidos en nuestra institución.
4. Identificar los factores pronósticos que influyen en la sobrevida de los pacientes con LAL atendidos en nuestra institución.
5. Reconocer la frecuencia de LAL en la población pediátrica atendida en nuestra institución.
6. Reportar las principales causas de muerte de este grupo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO:

Diseño del estudio:

Se realizó una cohorte retrolectiva.

Universo de trabajo:

Se estudió la población pediátrica del Hospital Materno Infantil del ISSEMYM con diagnóstico clínico de leucemia aguda linfoblástica (LAL) en quienes, dicho diagnóstico, haya sido realizado en nuestra institución corroborándose por métodos de diagnóstico específicos. Los datos obtenidos para el presente estudio fueron extraídos de los expedientes clínicos de cada paciente.

Criterios de inclusión:

1. Expedientes de pacientes menores de 16 años con diagnóstico corroborado de leucemia aguda linfoblástica diagnosticados y tratados en nuestra institución derechohabientes del ISSEMYM con seguimiento completo.

Criterios de eliminación:

1. Expedientes de pacientes que hayan sido trasladados a otra institución o que hayan abandonado el tratamiento independientemente de la etapa del tratamiento.

Método:

Se realizó la evaluación de los expedientes de pacientes incluidos al momento del diagnóstico y durante el tiempo de seguimiento en nuestra institución, de junio de 1999 a noviembre del 2012, con la finalidad de estudiar las variables clínicas y paraclínicas así como su evolución, para identificar el curso clínico, los factores pronósticos y la sobrevida de dichos pacientes.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Se estudiaron las siguientes variables:

1. Leucemia linfoblástica aguda:
Proceso neoplásico maligno, caracterizado por la proliferación en la médula ósea de células inmaduras de la línea linfocitaria. ⁽⁷⁾
2. Variables demográficas:
 - a. Edad: variable cuantitativa discreta; se determinará en meses desde el momento del nacimiento hasta el momento del diagnóstico.
 - b. Género: variable cualitativa dicotómica; se tomará en cuenta únicamente para obtener frecuencia y porcentaje.
3. Variables clínicas: (cualitativas dicotómicas)
 - a. Síndrome infiltrativo: se considerará un proceso infiltrativo cuando se encuentren presentes uno o más de los siguientes:
 - i. Hepatomegalia: aumento en el tamaño del hígado ⁽⁷⁾, determinado clínicamente al medir la distancia entre el reborde costal derecho y el borde libre del hígado en la línea axilar anterior, línea media clavicular y línea parasternal derechas.
 - ii. Esplenomegalia: aumento en el tamaño del bazo. ⁽⁷⁾
 - iii. Adenomegalia: aumento en el tamaño de los ganglios de cualquier cadena ganglionar, considerándose en la población pediátrica un ganglio agrandado cuando mide más de 10 mm de diámetro, exceptuando en el caso de los ganglios epitrocleares en los cuales más de 5 mm de diámetro se considera anormal, y en los ganglios inguinales en donde se considera aumentado cuando mide más de 15 mm de diámetro. ⁽⁴⁾
 - iv. Infiltración ósea: manifestado por dolor óseo y referido como una sensación dolorosa en las extremidades, más frecuentemente en extremidades inferiores, secundario a la infiltración del periostio por células neoplásicas. ⁽⁴⁾
 - v. Infiltración meníngea: clínicamente manifestada por cefalea, letargo, náusea y vómito así como otras manifestaciones secundarias al aumento de la presión intracraneana como edema de papila, rigidez de nuca y signos meníngeos; se corrobora mediante el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) al identificar más de 10 células blásticas en el frotis del mismo. ⁽¹⁾

- vi. Masa mediastinal: se determina mediante una radiografía pósterio-anterior de tórax al encontrar un ensanchamiento del mediastino de más de una tercera parte de la longitud transversal del tórax. ⁽⁴⁾
 - b. Anemia: considerada cuando existe una cifra de hemoglobina en sangre periférica por debajo de 12 gr/dl, pudiendo clasificarse en leve (de 10 a 12 gr/dl), moderada (de 8 a 10 gr/dl) o severa (menor de 8 gr/dl). ⁽²⁾
 - c. Síndrome hemorrágico: se consideró cuando se presentaron una o más de los siguientes signos: Epistaxis: sangrado de las fosas nasales. ⁽⁷⁾ Petequias: manchas violáceas de la piel, las cuales no desaparecen a la digitopresión, causadas por la extravasación de sangre. ⁽⁷⁾ Hematuria: presencia de hematíes en orina ⁽⁷⁾, pudiendo ser micro o macroscópica, esta última caracterizada por una coloración rojiza de la orina. Melena: presencia de sangre en heces. ⁽⁷⁾
 - d. Síndrome infeccioso: considerándose cuando el paciente presentó una respuesta inflamatoria sistémica con o sin foco infeccioso evidente, aislándose o no el agente causal. ⁽³⁾
 - e. Síndrome febril: considerado al presentarse los siguientes: Fiebre: elevación de la temperatura corporal por arriba de 38oC. ⁽⁷⁾ Taquicardia: aumento de la frecuencia cardiaca en relación a los límites normales para la edad. ⁽⁷⁾ Irritabilidad: reacción exagerada a estímulos externos. ⁽⁷⁾
4. Variables de laboratorio y gabinete: Se realizaron los siguientes estudios de laboratorio e imagen al momento del diagnóstico:
- a. Hemoglobina: cuantificada en sangre periférica, reportada en gramos por decilitro.
 - b. Leucocitos: cuantificados en sangre periférica, reportados en número por mm³.
 - c. Neutrófilos totales: cuantificados en sangre periférica, reportados en número por mm³.
 - d. Plaquetas: cuantificadas en sangre periférica, reportadas en número por mm³.
 - e. Acido úrico: cuantificado en suero de sangre periférica, reportado en mg por mm³.
 - f. Deshidrogenasa láctica: cuantificada en suero de sangre periférica, reportada en unidades internacionales.

- g. Transaminasa glutámico oxalacética: cuantificada en suero de sangre periférica, reportada en unidades internacionales.
- h. Transaminasa glutámico pirúvica: cuantificada en suero de sangre periférica, reportada en unidades internacionales.
- i. Aspirado de médula ósea: reportándose el porcentaje y el tipo de blastos observados, clasificándose como L1, L2 o L3 de acuerdo con la clasificación de FAB. ⁽⁶⁾
- j. Inmunofenotipo: realizado por citometría de flujo, el cual reporta características antigénicas del linfocito T o B. ⁽⁴⁾
- k. Cariotipo: estudio de los cromosomas realizado en los blastos de la médula ósea en el cual se pueden encontrar alteraciones numéricas (hiper o hipodiploidías) y/o alteraciones estructurales de los mismos. ⁽⁴⁾
- l. Radiografía póster anterior de tórax: realizada para identificar masa mediastinal.

5. Otras variables:

- a. Riesgo: de acuerdo con las características clínicas y paraclínicas al momento del diagnóstico se clasifica en habitual, alto o de muy alto riesgo.
- b. Evolución: periodo de tiempo reportado en meses, desde el inicio de la sintomatología hasta el momento del diagnóstico.
- c. Remisión: considerándose cuando, clínicamente, por laboratorio y por estudios de imagen el paciente se encuentra libre de actividad tumoral.
- d. Recaída: determinada cuando el paciente, después de haber estado en remisión, presenta nuevamente datos de actividad tumoral, pudiendo ser clínicos, de laboratorio y/o imagen.
- e. Estado actual: se toma en cuenta la actividad tumoral de acuerdo a características clínicas y paraclínicas y se reporta como vivo con actividad tumoral (VCA), vivo sin actividad tumoral (VSA), abandono con actividad tumoral (ACA), abandono sin actividad tumoral (ASA), muerto con actividad tumoral (MCA) y muerto sin actividad tumoral (MSA).
- f. Defunción: determinándose en el momento de la muerte del paciente, identificado la causa de la muerte como progresión de la enfermedad, secundaria a un proceso infeccioso u otras, ya sea con o sin actividad tumoral.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Una vez recolectados, los datos fueron analizados con software SPSS versión 20.0, evaluando las variables que así lo ameriten con medidas de tendencia central y de dispersión.

La sobrevida y el pronóstico se evaluaron con método de Kaplan y Meyer. Se aplicó la prueba de Long-Rank y Tarone Ware para evaluar la influencia de las variables que así lo ameritaron.

Para determinar el peso estadístico de las variables se usó el análisis de regresión de Cox.

ORGANIZACIÓN.

Implicaciones éticas y de seguridad: Se respetó la confidencialidad en todos los casos incluidos en el estudio. Por las características del estudio no se puso en peligro la vida ni la salud de los pacientes.

Recursos financieros: Proyecto autofinanciable a cargo del tesista.

Se revisó la literatura existente mencionada en la bibliografía en relación al tema de investigación. Se requisó en la hoja de recolección de datos (anexo 1) de los expedientes clínicos incluidos en el estudio. Se aplicó la estadística correspondiente y se reportaron los resultados.

RESULTADOS.

Fueron evaluables 139 expedientes clínicos de donde se tomaron los datos clínicos y paraclínicos al momento del diagnóstico en el periodo de tiempo comprendido entre junio de 1999 a noviembre del 2012, de acuerdo con la hoja de recolección de datos, de los cuales 77 casos (55.4%) fueron de género masculino y 62 casos (44.6%) femenino. La edad mínima encontrada fue de 40 días, la edad máxima fue de 16 años con una mediana de 6 años. El grupo etario de mayor incidencia fue en edad preescolar (1 año 1 mes a 5 años, con 63 casos, 45.3%) La procedencia de los pacientes se determinó por zonas: Valle de México, Valle de Toluca, Zona sur y Zona norte encontrándose una mayor incidencia el Valle de México (61 casos, 43.9%). Las características clínicas más relevantes al momento del diagnóstico fueron: fiebre (98 casos, 75.4%), adenomegalia (78 casos, 57.4%) y palidez (40 casos, 30.8%).(Tabla 1) (Tabla 2)

Dentro de las características paraclínicas los valores más frecuentemente encontrados fueron: Hemoglobina de 5.1 a 8 gr/dl (57 casos, 41%), Leucocitosis de 10,000 a 50,000 cel/dl (67 casos, 48.2%), Plaquetas de 20 a 50 mil/dl (58 casos, 41.7%). El ácido úrico se evaluó en 31 casos (mínimo 3 mg/dl, máximo 45 mg/dl, media 7.9 mg/dl, DE 7.9). La deshidrogenasa láctica se evaluó en 32 casos (mínimo 100 U/L, máximo 979 U/L, media 433 U/L, DE 255). Se encontró infiltración a mediastino en 6 pacientes (4.3%) (Tabla 3)

Las características inmunogenéticas y morfológicas propias de la enfermedad fueron las siguientes: el inmunofenotipo más frecuentemente encontrando fue B (111 casos, 91 %), encontrando el inmunofenotipo T solo en 11 casos (9%). El líquido cefalorraquídeo se encontró anormal al diagnóstico en 16 casos (11.5%). (Tabla 4)

Se encontraron 53 casos (38%) con características clínicas, paraclínicas y genéticas correspondientes a una estratificación de riesgo alto. Se presentaron 32 recaídas (23%) siendo los sitios de recaída más frecuentes a nivel de médula ósea (18 casos, 56.3%) y sistema nervioso central (11 casos, 34.4%). Hasta el momento del corte se han presentado 29 casos de defunción (23%). La causa de defunción más frecuente fue progresión de la enfermedad. (Tabla 5)

En el análisis de sobrevida se excluyeron los pacientes que fallecieron tempranamente, así como aquellos que abandonaron el tratamiento. La sobrevida global de pacientes tratado en el hospital fue de 81.3% con un tiempo estimado de 153 meses y un intervalo de confianza (IC95%) de 138 a 169 meses. La sobrevida libre de evento fue de 74 % a 135 meses con intervalo de confianza (IC95%) de 118 a 152 meses. (Grafica 1 y 2)

Tabla 1. Características generales de pacientes con LAL, Hospital Materno Infantil del ISSEMYM

Variable	No. Pacientes	Porcentaje	
Genero			
Masculino	77	55.4%	
Femenino	62	44.6%	
Edad	Mínima	Máxima	Mediana
	40 días	16 años	6 años
Grupo etario	No. Pacientes	Porcentaje	
Menor de 1 año	4	2.9%	
1 año - 5 años	63	45.3%	
5 años - 10 años	37	26.6%	
Adolescentes	35	25.2%	
Procedencia	No. Pacientes	Porcentaje	
Valle de México	61	43.9%	
Valle de Toluca	43	30.9%	
Zona Norte	12	8.6%	
Zona Sur	23	16.5%	

FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSPITAL METERNO INFANTIL DEL ISSEMYM

Tabla 2. Características clínicas al momento del diagnóstico de pacientes con LAL en el Hospital Materno Infantil del ISSEMYM.

Variable	No. Pacientes	Porcentaje
Fiebre	98	75.4%
Dolor óseo	52	40%
Hemorragia	40	30.8%
Adenopatía	78	57.4%
Hepatomegalia	73	53.7%
Esplenomegalia	53	39%

FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSPITAL METERNO INFANTIL DEL ISSEMYM

Tabla 3. Características paraclínicas del paciente con LAL del Hospital Materno infantil del ISSEMYM.

Variable	No. Pacientes (%)			
Hemoglobina (gr/dl)	Menor de 8	8.1 a 10	Mayor de 10	
	91 (61.5%)	31 (22.3%)	17 (12.2%)	
Leucocitos (cel/dl)	Menor de 20 mil	20 mil a 50 mil	50 mil a 100 mil	Mayor de 100 mil
	58 (42.3%)	37 (27%)	20 (14.6%)	22 (16.1%)
Plaquetas (cel/dl)	Menor de 20 mil	20 mil a 50 mil	50 mil a 100 mil	Mayor de 100 mil
	26 (18.7%)	58 (41.7%)	21 (15.1%)	34 (24.5%)
Acido úrico (mg/dl)	mínimo	Máximo	mediana	DE
	3	45	7.9	7.9
DHL	mínimo	máximo	mediana	DE
	100	976	433	255
Masa mediastinal	Si	no		
	6 (4.3%)	131 (94.2%)		

FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSPITAL METERNO INFANTIL DEL ISSEMYM

Tabla 4. Características inmunogenéticas y morfológicas de pacientes con LAL del Hospital Materno Infantil del ISSEMYM.

Variable	No. Pacientes (%)	
Inmunofenotipo	B	T
	111 (91%)	11 (9%)
LCR	Si	No
	16 (11.5%)	123 (88.5%)

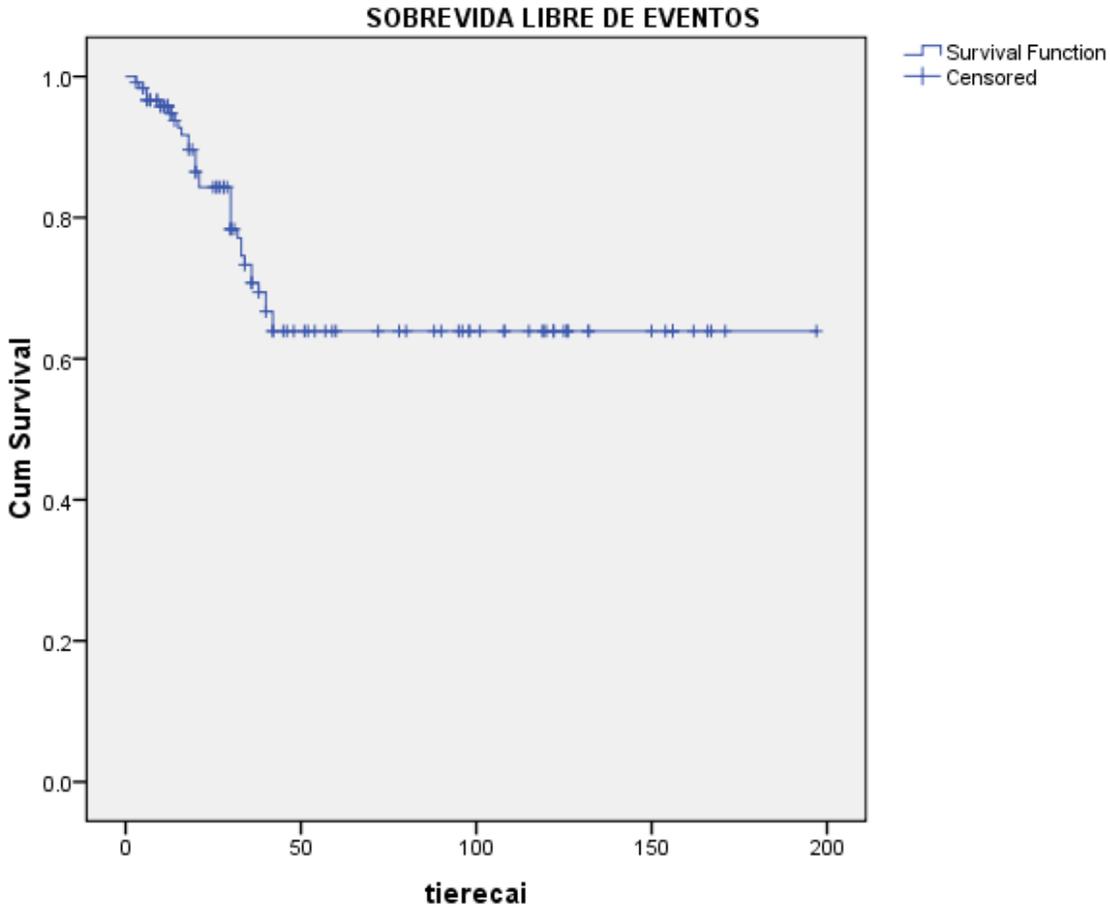
FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSPITAL METERNO INFANTIL DEL ISSEMYM

Tabla 5. Curso clínico de pacientes con LAL del Hospital Materno Infantil del ISSEMYM.

Variable	No. Pacientes (%)	No. Pacientes (%)		
Riesgo	Estándar	Alto	Mayor de 10	
	37 (26.6%)	61 (43.9%)	41 (29.5%)	
Recaída	Si	No		
	32 (23%)	107 (77%)		
Sitio de recaída	Médula ósea	SNC	Testículo	Sistémica
	18 (56.3)	11 (34.3%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)
Defunción	Si	No		
	29 (23%)	97 (77%)		
Defunción temprana	Si	No		
	13 (44.8%)	16 (55.2%)		
Estado actual	VSA	VCA	MSA	MCA
	60 (49.2%)	39 (32%)	16 (13.1%)	7 (5.7%)

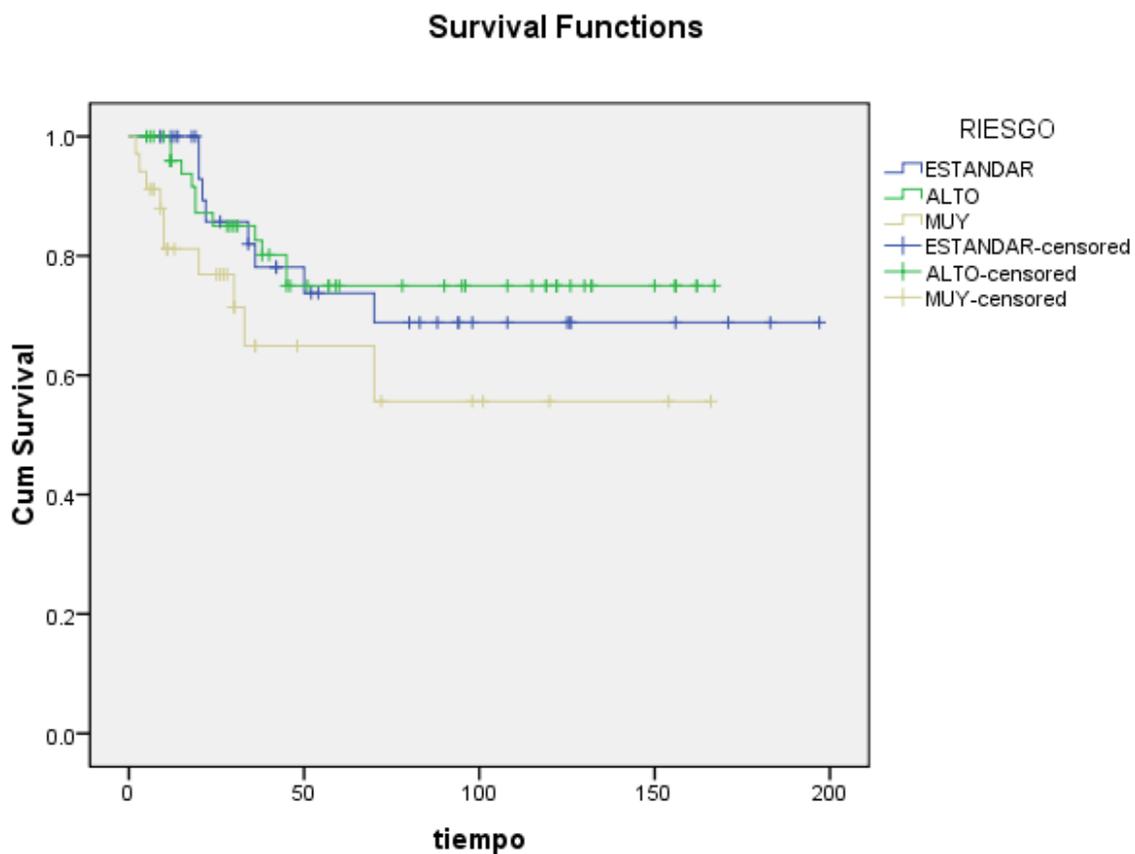
FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSPITAL METERNO INFANTIL DEL ISSEMYM

Grafica 1. Sobrevida global de pacientes con LAL.



FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSPITAL METERNO INFANTIL DEL ISSEMYM

Grafica 2. Sobrevida libre de enfermedad.



FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSPITAL METERNO INFANTIL DEL ISSEMYM

DISCUSION.

Existe una disminución importante en la muerte temprana de pacientes con LAL a través del periodo de tiempo incluido en el estudio, relacionándose principalmente con un incremento en varios factores como la infraestructura humana y otros factores relacionados a la terapia de sostén del paciente con LAL, como las mejoras en los servicios de terapia intensiva, urgencias, infectología así como en la concientización del personal médico y paramédico en relación con las múltiples necesidades del paciente con LAL.⁽⁴⁸⁾ Así mismo se encuentra activo un programa de capacitación en el diagnóstico y referencia oportuna en el paciente pediátrico con cáncer para personal médico de primer y segundo nivel de atención en todo el estado, sin embargo los resultados de este de este programa se verán reflejados a largo plazo.

En nuestro estudio se encontró que los síntomas y signos de presentación inicial de los pacientes pediátricos con diagnóstico corroborado de LAL no varía significativamente en relación a la literatura de nuestro país ni de la literatura mundial, ^(43,48, 49) sin embargo existe una diferencia significativa en el tiempo de la duración de la sintomatología previa a la valoración, el diagnóstico y por lo tanto el inicio del tratamiento, repercutiendo esto en la presencia de enfermedad extramedular como factor de mal pronóstico, así como la edad de presentación en donde un número significativo de pacientes eran mayores de 10 años, lo que nos obliga a estratificarlos en alto riesgo ⁽⁴⁷⁾ lo cual amerita el uso de esquemas de quimioterapia más intensos y por ende más tóxicos, aunándose todo lo anterior a situaciones de comorbilidad como desnutrición, infecciones concomitantes, alteraciones metabólicas secundarias a una alta carga tumoral, limitando las probabilidades de sobrevida a corto, mediano y largo plazo. ⁽⁴²⁾

Los pacientes que presentaron simultáneamente enfermedad extramedular masiva, incluyendo infiltración al sistema nervioso central, desnutrición e infección concomitante además de un nivel socioeconómico bajo se asociaron a una elevada mortalidad temprana. ⁽⁴⁸⁾

Con el presente estudio se demuestran las características clínicas y paraclínicas al momento del diagnóstico de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica en la población pediátrica de nuestra institución, haciendo énfasis en la importancia del reconocimiento temprano de dichas características ya que éstas influyen directamente en el pronóstico del paciente afectado, tomando en cuenta que los factores pronósticos de mayor influencia son la cuenta leucocitaria inicial y la edad de presentación, al igual que en la literatura nacional e internacional.^(42, 47, 48) Sin embargo al tomar en cuenta la sobrevida global del grupo estudiado, se demuestra que existe un incremento importante en el caso de los pacientes con defunción

temprana así como en aquellos pacientes con riesgo habitual en relación a los pacientes de alto y muy alto riesgo, ya que los pacientes de dichos grupos son fáciles de reconocer por las características clínicas que presentan al momento del diagnóstico iniciándose el tratamiento específico para dichos grupos de manera oportuna, sin embargo existe un grupo de pacientes que son estratificados en el grupo de riesgo habitual por las características clínicas que presentan al momento del diagnóstico, pero la falta de herramientas paraclínicas específicas como la clasificación molecular con las que no se cuenta en nuestra institución y en muchas ocasiones no se lleva a cabo o se retrasan dichos estudios retrasándose de igual manera el diagnóstico certero y por lo tanto el tratamiento óptimo, por lo que el riesgo de complicaciones incrementa reduciendo así la sobrevida a corto, mediano y largo plazo para este grupo de pacientes en específico.

La sobrevida global para este padecimiento en el presente estudio se encontró semejante a la referida en la literatura reportada en nuestro país así como en países desarrollados, (48, 49) debido principalmente a un incremento en la accesibilidad a los servicios de salud de nuestra institución, facilitándose así la valoración inicial, el reconocimiento de las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con LAL y la referencia oportuna a los centros especializados para el tratamiento específico de su enfermedad.

CONCLUSIONES.

El pronóstico de los pacientes con LAL en nuestra institución ha mejorado mpo significativamente a través del tiempo, con resultados equiparables a la literatura, sin embargo existe una deficiencia en las herramientas necesarias para estratificar adecuadamente al paciente con LAL, específicamente el estudio molecular, el cual tiene que ser enviado a otra ciudad con los inconvenientes que esto representa, por lo que en muchas ocasiones los pacientes pudieran iniciar tratamientos subóptimos incrementándose así el riesgo de mortalidad a corto, mediano y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Williams Hematology, edit. McGraw-Hill, 8ª edición, 2010, capítulo 93.
- 2) Nelson Textbook of Pediatrics, edit. Saunders, 18a edición, 2007, capítulo 495.1
- 3) Hematology: clinical principles and applications, B. Rodak, edit. Saunders, 3a edición, 2007, capítulo 496.
- 4) Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Philip Lanzkowsky, edit. Academic Press, 5a edición, 2011, capítulo 17.
- 5) Atlas de Hematología Clínica, Jacqueline H. Carr, Bernadette Rodak, edit. Médica Panamericana, 3ª edición, 2009, capítulo 165.
- 6) Diccionario de medicina, Facultad de medicina, Universidad de Navarra, 2ª edición, 2001.
- 7) Allison M. Friedman, The role of prognosis features in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Oncologist*, 2000: 321-328.
- 8) Rajajee S., Survival of childhood acute lymphoblastic leukemia: experiences in Chennai. *Journal trop. Pediatrics*, 1999, Dic. 45(6): 367-70.
- 9) Horibe K., Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Int. J. Hematology* 2000, Julio; 71(1): 61-68.
- 10)W. Crist. Clinical and biological features predict a poor prognosis in acute lymphoid leukemias in infants: a pediatric oncology group study. *Blood*, vol. 67, #1, enero 1996: 135-140.
- 11)Harland Sather. Disappearance of the predictive value of prognostic variables of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 48: 370-373, 1981.
- 12)Joseph V. Simone. Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 36: 2099-2108, 1985.
- 13)Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999.
- 14)Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, et al.: Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 28 (15): 2625-34, 2010.
- 15)Hasle H: Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol* 2 (7): 429-36, 2001.
- 16)Whitlock JA: Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 135 (5): 595-602, 2006.

- 17) Chessells JM, Harrison G, Richards SM, et al.: Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. *Arch Dis Child* 85 (4): 321-5, 2001.
- 18) Zeller B, Gustafsson G, Forestier E, et al.: Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol* 128 (6): 797-804, 2005.
- 19) Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, et al.: Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer* 113 (3): 515-21, 2008.
- 20) Maloney KW, Carroll WL, Carroll AJ, et al.: Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 116 (7): 1045-50, 2010.
- 21) Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, et al.: Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 41 (11): 1243-6, 2009.
- 22) Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al.: Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 115 (26): 5312-21, 2010.
- 23) Bercovich D, Ganmore I, Scott LM, et al.: Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome. *Lancet* 372 (9648): 1484-92, 2008.
- 24) Gaikwad A, Rye CL, Devidas M, et al.: Prevalence and clinical correlates of JAK2 mutations in Down syndrome acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 144 (6): 930-2, 2009.
- 25) Kearney L, Gonzalez De Castro D, Yeung J, et al.: Specific JAK2 mutation (JAK2R683) and multiple gene deletions in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 113 (3): 646-8, 2009.
- 26) Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, et al.: JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 (23): 9414-8, 2009.
- 27) Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M: Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 70 (5): 969-72, 1994.
- 28) Strevens MJ, Lilleyman JS, Williams RB: Shwachman's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *Br Med J* 2 (6129): 18, 1978
- 29) Woods WG, Roloff JS, Lukens JN, et al.: The occurrence of leukemia in patients with the Shwachman syndrome. *J Pediatr* 99 (3): 425-8, 1981.

- 30) Passarge E: Bloom's syndrome: the German experience. *Ann Genet* 34 (3-4): 179-97, 1991.
- 31) Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, et al.: Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 87 (2): 423-38, 1996.
- 32) de Jonge R, Tissing WJ, Hooijberg JH, et al.: Polymorphisms in folate-related genes and risk of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 113 (10): 2284-9, 2009.
- 33) Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, et al.: Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 41 (9): 1006-10, 2009.
- 34) Treviño LR, Yang W, French D, et al.: Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 41 (9): 1001-5, 2009.
- 35) Greaves MF, Wiemels J: Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 3 (9): 639-49, 2003.
- 36) Taub JW, Konrad MA, Ge Y, et al.: High frequency of leukemic clones in newborn screening blood samples of children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 99 (8): 2992-6, 2002.
- 37) Bateman CM, Colman SM, Chaplin T, et al.: Acquisition of genome-wide copy number alterations in monozygotic twins with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 115 (17): 3553-8, 2010.
- 38) Mori H, Colman SM, Xiao Z, et al.: Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (12): 8242-7, 2002.
- 39) Zuna J, Madzo J, Krejci O, et al.: ETV6/RUNX1 (TEL/AML1) is a frequent prenatal first hit in childhood leukemia. *Blood* 117 (1): 368-9; author reply 370-1, 2011.
- 40) Lausten-Thomsen U, Madsen HO, Vestergaard TR, et al.: Prevalence of t(12;21)[ETV6-RUNX1]-positive cells in healthy neonates. *Blood* 117 (1): 186-9, 2011.
- 41) Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, et al.: Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 102 (7): 2321-33, 2003.
- 42) Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al.: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 111 (9): 4477-89, 2008.
- 43) Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al.: Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 129 (6): 734-45, 2005.

- 44) Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al.: Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 109 (3): 896-904, 2007.
- 45) Pui CH, Campana D, Pei D, et al.: Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 360 (26): 2730-41, 2009.
- 46) Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al.: Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol* 10 (10): 957-66, 2009.
- 47) Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al.: Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 30 (14): 1663-9, 2012.
- 48) Lopez Facundo Norma Araceli, Talavera Piña JO, Tejocote Romero Isidoro. Mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo; factores asociados con el pronóstico. *GAMO* 2008 (7/3): 93-101

Anexo 1: Hoja de recolección de datos

I	Folio					
II	Nombre					
III	Edad		meses			
IV	Género			0: Masculino, 1: Femenino		
V	Procedencia					
VI	Manifestaciones clínicas:					
	1	Tiempo de evolución			días	
	2	Síndrome Hemorrágico			0: no, 1: si	
	3	Síndrome infiltrativo				
		a) Hepatomegalia				
		b) Esplenomegalia				
		c) Adenomegalia				
		d) Dolor óseo				
	4	Síndrome infeccioso				
	5	Síndrome febril				
	6	Síndrome anémico				
	7	Enfermedad extramedular				
		a) Mediastino				
		b) SNC				
		c)Otros				
VII	Laboratorio y Gabinete					
	1	Biometria hemática				
		a) Hemoglobina			gr/dl	
		b) Leucocitos			mm3	
		c) Neutrofilos totales			mm3	
		d) Plaquetas			mm3	
	2	Química sanguínea				

		a)Ac.úrico					
		b)DHL					
		c) TGO					
		d) TGP					
	3	Aspirado de médula ósea			1: L1, 2: L2, 3: L3		
	4	Inmunofenotipo			1: Pre B temprana, 2: Pre B, 3: B, 4: T, 5: no tiene		
	5	Cariotipo			1: normal, 2: anormal, 3: no tiene		
	6	Estudio citogenético			1: normal, 2: anormal, 3: no tiene		
VIII	Riesgo				1: estandar, 2: intermedio, 3: alto		
IX	Evolución				0: sin problemas, 1: retraso en la inducción, 2: complicaciones		
	a) Recaida				0: no, 1: si		
	b) Fecha de recaida				Ddmmaa		
	c) Tiempo de recaida				Meses		
	d) Fecha de diagnóstico				Ddmmaa		
X	Estado actual						
	a) Tiempo de sobrevida				Meses		
	b) Estado				1: VSA, 2: VCA, 3: ASA, 4: ACA, 5: MSA, 6: MCA		
	c) Defunción				0: no, 1: si		
	d)Motivo de defunción				1: progresion de la enfermedad, 2: infección, 3: otras		