



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo  
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas  
"Dr. Ignacio Chávez"

Memoria de Tesis

**"Mortalidad durante la terapia de inducción  
a la remisión en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda"**

Que presenta:

Médico Cirujano y Partero  
**Brian Javier López Pérez**

Para obtener el título de:  
Especialidad en Pediatría

Director de tesis:  
Maestro en Ciencias de la Salud  
Eloy Pérez Rivera

Asesor metodológico de tesis:  
Maestro en Educación Médica  
José Luis Martínez Toledo

Morelia Michoacán,  
México Febrero de  
**2020**

## *Dedicatoria:*

*A mis padres Ma. Soledad y Javier*

*A mi hermana Shade*

*A mi novia Andrea*

*A todos mis seres queridos que me  
acompañaron en esta hermosa  
experiencia*

*A mis pacientes, quienes hacen  
superarme día con día y con su amor  
han cambiado mi vida*

## AGRADECIMIENTOS

Quiero dar gracias primeramente a Dios por la oportunidad de vivir para disfrutar de esta magnífica experiencia.

A mi madre, padre y hermana que tanto apoyo me dieron durante todo este tiempo y por ayudarme a cumplir cada uno de mis sueños.

A mis abuelos, ejemplos de vida, y al resto de mi familia por estar siempre pendiente, por su apoyo y por su comprensión.

A mi novia, por ser el motor de mi vida y estar conmigo en esta etapa de mi vida.

A los Drs. Eloy Pérez Rivera, Silvia Chávez Gallegos, Paola López Hernández, Ernesto Gaytán Morales y José Luis Martínez Toledo, por su ayuda, esfuerzo y amistad.

A los médicos de este Hospital, quienes han sido pilares en mi formación profesional.

A mis compañeros y amigos: Angie, Aurora, Juan, Diana, Cindy, Liz y Ale gracias por todos esos momentos que pasamos juntos.

A los trabajadores y amigos de éste Hospital, que me han forjado como Pediatra, además a la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”; por hacerme sentir como en casa.

Por último, pero no menos importante, a los niños del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”, sin ellos nunca seremos nada.

¡Muchas gracias a todos!

“El que no vive para servir, no sirve para vivir.”

San Pablo.

## Índice

	<b>Página</b>
1. <b>Resumen</b> .....	5
2. <b>Marco teórico</b> .....	7
3. <b>Planteamiento del Problema</b> .....	31
4. <b>Justificación</b> .....	32
5. <b>Hipótesis del trabajo</b> .....	33
6. <b>Objetivos</b> .....	34
7. <b>Material y Métodos</b> .....	35
8. <b>Organización de la investigación</b> .....	38
9. <b>Resultados</b> .....	39
10. <b>Discusión</b> .....	50
11. <b>Conclusiones</b> .....	55
12. <b>Sugerencias</b> .....	56
13. <b>Referencias Bibliográficas</b> .....	57
14. <b>Anexos</b> .....	60

## **“Mortalidad durante la terapia de inducción a la remisión en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda”**

### Resumen

#### **Introducción**

Las leucemias agudas son el cáncer más común de la edad pediátrica, constituyen 25-30% de todas las neoplasias malignas de los niños. La supervivencia de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) ha mejorado en los últimos años gracias a la aplicación de regímenes intensivos de quimioterapia, alcanzando porcentajes de supervivencia entre 65 y 86%. La quimioterapia conlleva efectos que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes, los más frecuentemente reportados son la toxicidad a diversos órganos, infecciones, sangrado, trombosis y el síndrome de lisis tumoral.

#### **Objetivo**

Analizar la frecuencia de mortalidad, causas de defunción, factores de buen y mal pronóstico, en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en la terapia de inducción a la remisión atendidos en el Hospital Infantil de Morelia durante 6 años.

#### **Material y métodos**

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes menores de 18 años de edad recién diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda durante el periodo del 1 de enero de 2013 al 30 de diciembre del 2018 en el Hospital Infantil de Morelia. Se hizo una búsqueda en los expedientes para determinar si el paciente había fallecido durante la terapia de inducción a la remisión.

#### **Resultados**

Se diagnosticaron un total de 200 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda durante el periodo de estudio, de los cuales 190 recibieron tratamiento de inducción a la remisión, sólo 9 fueron diagnosticados y referidos a su unidad de adscripción para tratamiento y en un caso la familia del paciente decidió buscar atención en otro sitio. La frecuencia de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión fue de 16 de los 190 pacientes, lo cual corresponde a una tasa de letalidad de 8.42%. Entre los pacientes que fallecieron en este periodo el 37.5% (n = 6) eran del sexo femenino y el 62.5%(n=10) fueron del sexo masculino, cabe mencionar que el 81.25% tenía características clínicas de alto riesgo al momento del diagnóstico. La complicación más frecuente correspondió a Sepsis en un 93.75% (n=15) seguido de colitis neutropénica (37.5%; n = 6). Las principales causas de muerte fueron: choque séptico con una frecuencia del 81.25 % (n=13) seguido del choque mixto (séptico y hemorrágico) con un 12.5% (n=2).

#### **Conclusiones**

La frecuencia de mortalidad temprana en los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda fue ocho veces más elevada que la reportada para países desarrollados, mientras que las causas de muerte no difieren. Se requiere de una vigilancia estrecha para detectar y tratar oportunamente las complicaciones secundarias en pacientes pediátricos mexicanos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

#### **Palabras clave**

Leucemia linfoblástica aguda / Mortalidad / Inducción a la remisión / niños

## **"Mortality during remission induction therapy in children with Acute Lymphoblastic Leukemia"**

### **Summary**

#### **Introduction**

Acute leukemias are the most common cancer of the pediatric age, they constitute 25-30% of all malignancies of children. The survival of patients with ALL has improved in recent years thanks to the application of intensive chemotherapy regimens, reaching survival rates between 65 and 86%. Chemotherapy has effects that can put patients' lives at risk. The most frequently reported are toxicity to various organs, infections, bleeding, thrombosis and tumor lysis syndrome.

#### **Goals**

To analyze the frequency of mortality, causes of death, factors of good and poor prognosis in 6 years, in children with Acute Lymphoblastic Leukemia in remission induction therapy.

#### **Material and methods**

A retrospective cohort study was conducted in patients under 18 years of age newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia during the period from 2013 to 2018 at the Children's Hospital of Morelia. A search was made in the files to determine if the patient had died at some time from admission to the hospital until the date on which the bone marrow aspirate was performed.

#### **Results**

A total of 200 patients with Acute Lymphoblastic Leukemia were diagnosed during the study period, of which 190 received remission induction treatment, since 9 were only diagnosed and referred to their unit for treatment and in one case the family of the patient decided to seek care elsewhere. The frequency of mortality during the remission induction phase was 16 of the 190 patients, which corresponds to a lethality rate of 8.42%. Among the patients who died in this period, 37.5% (n = 6) were female and 62.5% (n = 10) are male, it should be mentioned that 81.25% had high-risk clinical characteristics at the time of diagnosis. The most frequent complication in our study was the diagnosis of Sepsis in 93.75% (n = 15) followed by this we found in second place the neutropenic colitis (37.5%; n = 6) Among the main causes of death was the septic shock with a frequency of 81.25% (= 13) followed in frequency the mixed shock (septic and hemorrhagic) with 12.5% (n = 2).

#### **Conclusions**

The frequency of early mortality in patients with Acute Lymphoblastic Leukemia was eight times higher than that reported for developed countries, while the causes of death do not differ. Close monitoring is required to detect and timely treat secondary complications in Mexican pediatric patients with Acute Lymphoblastic Leukemia.

#### **Keywords**

Acute Lymphoblastic Leukemia / Mortality / Remission Induction / Children

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **Leucemia linfoblástica aguda**

#### **2.1 Definición.**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica que se caracteriza por la expansión clonal de precursores hematopoyéticos y la detención de la diferenciación normal condicionada por mutaciones que determinan alteraciones en la proliferación y diferenciación celular <sup>1</sup>

#### **2.2 Epidemiología**

Las leucemias agudas son el cáncer más común de la edad pediátrica, constituyen 25-30% de todas las neoplasias malignas de los niños. Se estima que se presenta con una tasa anual aproximada de 30 a 40 por millón de personas en los Estados Unidos. En los Estados Unidos al año se diagnostican aproximadamente 2.900 niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.<sup>1</sup>

El cáncer en los niños y los adolescentes es poco frecuente; sin embargo, la incidencia general del cáncer infantil, incluso de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), ha estado aumentando de forma lenta desde 1975.<sup>1</sup> Se han logrado mejoras notables en la supervivencia de niños y adolescentes con cáncer.<sup>1</sup> Entre 1975 y 2010, la mortalidad por cáncer infantil disminuyó en más de 50 %.

En los Estados Unidos, cada año se diagnostica leucemia linfoblástica aguda a alrededor de 3100 niños y adolescentes menores de 20 años.<sup>2</sup>

Las leucemias son el cáncer mas frecuente durante la infancia en México. En México el cáncer infantil ocupa la segunda causa de muerte en la población de 1 a 9 años .

En México, la incidencia es mayor. Se estima que ocurren 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año. A pesar de que el cáncer en edad pediátrica es de alrededor del 1% de los casos nuevos de cáncer en una población, los mejores resultados del tratamiento se observan en este grupo etario.

Se observa un aumento marcado de la incidencia de LLA en los niños de 2 a 3 tres años (>80 casos por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 casos por millón en niños de 8 a 10 años. La incidencia de LLA en niños de dos a tres años es aproximadamente cuatro veces mayor que la de lactantes y casi 10 veces mayor que la de los adolescentes de 16 a 21 años. El sexo masculino es el afectado con mayor frecuencia. La incidencia de LLA en niños hispanos es la más alta (43 casos por millón). En niños blancos es más elevada que la de niños negros, con una incidencia casi tres veces más alta en niños blancos de 2 a 3 años que en niños negros.<sup>3-5</sup>

### **2.3 Fisiopatología**

La leucemia linfoblástica aguda es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación.<sup>6</sup>

Durante de la hematopoyesis normal las poblaciones linfoides presentan diversos rearrreglos en las inmunoglobulinas o receptores de células. Este proceso puede ocurrir de manera anormal dando lugar a cambios genéticos que pueden eventualmente resultar en expansión clonal, con el consecuente desarrollo de una leucemia linfoblástica aguda.<sup>6</sup>

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfoide. Estos precursores linfoides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna<sup>6</sup>

### **2.4 Etiología**

La etiología de la LLA es considerada multifactorial. Los siguientes factores se consideran importantes en la patogénesis de la LLA.

1. *Radiación*: Las personas expuestas a concentraciones muy altas de radiación como es el tratamiento médico para el cáncer, los rayos X dentales, las tomografías computarizadas de diagnóstico.<sup>7-15</sup>
2. *Químicos*: Exposición al benceno en el lugar de trabajo, el humo del tabaco y la gasolina.<sup>7-15</sup>
3. *Quimioterapia*: Agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa utilizados para combatir el cáncer.<sup>7-15</sup>
4. *Genéticos*. El síndrome de Down Síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi, Agamaglobulinemia Congénita, Síndrome de Poland, Síndrome de Shwachman-Diamond, Ataxia Telangiectasia, Síndrome de Li-Fraumeni, Neurofibromatosis, Anemia de Diamond-Blackfan, enfermedad de Kostmann, se asocian con aumento en el riesgo de padecer leucemia aguda.<sup>7-15</sup>
5. *Mielodisplasia*. Las personas con ciertos trastornos sanguíneos tienen un mayor riesgo de padecer LLA.<sup>7-15</sup>
6. *Antecedentes familiares de leucemia*. Es raro que más de una persona en una familia tenga leucemia. Cuando esto sucede, lo más probable es que se trate de leucemia linfocítica crónica. No obstante, sólo pocas personas con leucemia linfocítica crónica tienen a su padre, madre, hermano, hermana, hijo o hija que padece también esta enfermedad.<sup>7-15</sup>

## 2.5 Diagnóstico

El estándar de oro diagnóstico es la realización de un aspirado de médula ósea en el cual se identifican los blastos. El compromiso medular observado por microscopía óptica se define de la siguiente manera:

- a) M1. Menos de 5% de blastos.
- b) M2. De 5 a 25% de blastos.
- c) M3. Más de 25% de blastos.

El diagnóstico de LLA se confirma cuando los pacientes presentan una médula en M3.

16

De acuerdo al Instituto Nacional de Cáncer, son útiles ciertas pruebas y procedimientos para sospechar LLA:

- ⇒ Examen Físico y antecedentes: En este examen se revisa el cuerpo para identificar cualquier signo de enfermedad, masas o cualquier signo que parezca anormal, se incluyen antecedentes de enfermedades.
- ⇒ Recuento sanguíneo completo (RSC) con diferencial: En la sangre se verifican los siguientes elementos:
- Cantidad de glóbulos rojos y plaquetas.
  - Cantidad y tipo de glóbulos blancos.
  - Cantidad de Hemoglobina en sangre.
- ⇒ Estudios bioquímicos de la sangre: Por medio de esta prueba se examina en la sangre la cantidad de ciertas sustancias que los órganos y tejidos liberan, ya sea mayor o menor que lo normal es signo de enfermedad. <sup>16-18</sup>
- ⇒ Aspirado de medula ósea y biopsia: Se extrae una muestra de la medula ósea y un trozo pequeño de hueso, se observa la médula ósea y el hueso al microscopio y patólogo verifica si hay signos de cáncer. <sup>16-18</sup>

## **2.6.- Clasificación**

La clasificación actual de las leucemias incluye la morfología, citogenética, inmunofenotipo y de acuerdo al riesgo del paciente para presentar recaída la cual tiene el propósito de definir categorías con características clínica y biológicamente comunes. En términos generales, las leucemias se clasifican en agudas o crónicas, y de acuerdo al linaje en linfoides y mieloides. En niños, las leucemias agudas son las más frecuentes y representan 97-99%, mientras que las crónicas ocurren sólo en 1 a 3% de los casos. Dentro de las leucemias agudas, las linfoblásticas son cuatro veces más frecuente que las de estirpe mieloide. <sup>16-18</sup>

### **2.6.1 Morfológica**

La clasificación de la FAB (French-American-British), fue diseñada a finales de la década de los 70's, se basa en hallazgos morfológicos y divide a las LLA en tres subtipos morfológicos. El 85% de los niños con Leucemia Aguda Linfoblástica presentan el subtipo morfológico L1, el 14% presenta el subtipo L2 y solamente el 1% presenta el subtipo L3. <sup>16</sup>

## 2.6.2 Inmunofenotipo

La hematopoyesis es un complejo proceso en el que las células sanguíneas expresan de manera coordinada antígenos nucleares, citoplásmicos y de superficie que les confieren características y funciones que son determinantes para la diferenciación y maduración. <sup>16-18</sup>

La mayoría de las células leucémicas comparten características con los progenitores normales. La clasificación inmunobiológica se establece empleando un panel de anticuerpos asociados a linaje y que se basa en las secuencias normales de maduración. <sup>16</sup>

Antes del 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificaba la leucemia linfoblástica de células B como leucemia linfoblástica de células B precursoras; esta terminología todavía se usa con frecuencia en la literatura médica sobre la Leucemia linfoblástica aguda infantil para distinguirla de la Leucemia linfoblástica aguda de células B maduras, que ahora se llama leucemia de Burkitt y exige un tratamiento distinto del administrado para la Leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras.

<sup>16</sup>

La Leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras, definida por la expresión citoplásmica CD79a, CD19, HLA-DR y otros antígenos relacionados con las células B, representa de 80 a 85% de los casos de la Leucemia linfoblástica aguda infantil. <sup>16</sup>

Aproximadamente 90% de la Leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras expresan el antígeno de superficie CD10 (antes conocido como antígeno Leucemia linfoblástica aguda común). La ausencia de CD10 se relaciona con traslocaciones en el MLL, en particular t(4;11), y un desenlace precario. No resulta claro si la negatividad para CD10 tiene alguna importancia pronóstica independiente en ausencia de un reordenamiento del gen MLL. <sup>16</sup>

Los tres subtipos principales de Leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras

son los siguientes:

- a) Leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras común (positivo para CD10 y sin Inmunoglobulina de superficie o citoplasmática). Aproximadamente tres cuartos de los pacientes de Leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras tienen el inmunofenotipo común de células B precursoras y gozan del mejor pronóstico. Los pacientes con características citogenéticas favorables casi siempre exhiben un inmunofenotipo común de células B precursoras. <sup>16</sup>
- b) Leucemia linfoblástica aguda Pro-B (negativa para CD10 y sin Inmunoglobulina de superficie o citoplasmática). Aproximadamente 5% de los pacientes tienen el inmunofenotipo Pro-B. Este es el inmunofenotipo más común que se observa en lactantes y se relaciona a menudo con una traslocación t(4;11). <sup>16</sup>
- c) Leucemia linfoblástica aguda pre-B (presencia de Inmuoglobulina citoplasmática). Las células leucémicas de los pacientes de Leucemia linfoblástica aguda pre-B contienen Inmunoglobulina citoplasmática y 25% de los pacientes de Leucemia linfoblástica aguda pre-B presentan la traslocación t(1;19) con fusión TCF3-PBX1 (que también se conoce como E2A-PBX1). <sup>16</sup>

Aproximadamente 3% de los pacientes presentan Leucemia linfoblástica aguda pre-B transicional con expresión de Inmunoglobulina de superficie de cadena pesada sin expresión de cadena liviana, compromiso del gen C-MYC o morfología L3. Los pacientes con este fenotipo responden bien al tratamiento de la Leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras. Aproximadamente 2% de los pacientes presentan leucemia de células B madura (expresión de Ig de superficie, en general con morfología FAB L3 y una traslocación que compromete al gen C-MYC), que también se llama leucemia de Burkitt <sup>16</sup>

### 2.6.3 Citogenética

Las alteraciones cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales, tienen

importancia pronóstica y es posible detectarlas en un número considerable de pacientes con Leucemia linfoblástica aguda. <sup>16</sup> Entre las anomalías cromosómicas con importancia pronóstica se encuentran:

### **2.6.3.1 Número de cromosomas**

*Hiperdiploidía alta*; Se define como aquella con 51 a 65 cromosomas por célula o un índice de ADN mayor de 1,16, se presenta en 20 a 25% de los casos de LLA de células B precursoras, pero con muy poca frecuencia en los casos de Leucemia linfoblástica aguda de células T. La casi triploidía (68 a 80 cromosomas) y la casi tetraploidía (>80 cromosomas) son mucho menos comunes y desde el punto de vista biológico parecen ser diferentes de la hiperdiploidía alta. <sup>16</sup>

*Hipodiploidía*; Aquella con menos de 44 cromosomas. Se observa una tendencia marcada hacia un desenlace progresivamente peor con una disminución en el número de cromosomas. Los casos con 24 a 28 cromosomas (casi haploidía) presentan el desenlace menos favorable. Los pacientes con menos de 44 cromosomas tienen un desenlace más precario que los pacientes con 44 o 45 cromosomas en sus células leucémicas. <sup>16</sup>

### **2.6.3.2 Traslocaciones cromosómicas**

*ETV6-RUNX1 (traslocación críptica t(12;21) antes conocida como TEL-AML1)*

La fusión del gen ETV6 del cromosoma 12 con el gen RUNX1 del cromosoma 21 se puede detectar en 20 al 25% de los casos de Leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras, pero se observa con poca frecuencia en la Leucemia linfoblástica aguda de células T. <sup>16</sup>

El cromosoma Filadelfia t (9; 22) se presenta en aproximadamente 3% de niños con Leucemia linfoblástica aguda y lleva a la producción de la proteína de fusión BCR-ABL1 con actividad de tirosina cinasa. <sup>16</sup>

Las traslocaciones que comprometen el gen MLL (11q23) se presentan hasta en 5% de

los casos de Leucemia linfoblástica aguda infantil y, en general, se relacionan con un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento. La t(4;11) es la traslocación más común relacionada con el gen MLL en niños con LLA y se presenta en aproximadamente 2% de los casos. <sup>16</sup>

La traslocación t(1;19) se presenta en aproximadamente 5% de los casos de Leucemia linfoblástica aguda infantil y supone la fusión del gen E2A en el cromosoma 19 con el gen PBX1 en el cromosoma 1. La traslocación (1;19) se puede presentar como una traslocación equilibrada o desequilibrada, y se relaciona principalmente con el inmunofenotipo de la LLA pre-B (Ig citoplásmica positiva). <sup>16</sup>

## 2.7 Cuadro clínico

El espectro de signos y síntomas que se encuentran en la leucemia linfoblástica aguda es el resultado de la proliferación de los blastos leucémicos en la médula ósea y de la infiltración de estos a órganos extramedulares. En la médula ósea la proliferación de las células leucémicas interfiere con la hematopoyesis normal y las citopenias son la principal causa de la sintomatología característica de esta entidad. <sup>16</sup>

La anemia causa fatiga, astenia y adinamia, cuando es severa puede ocasionar letargia y disnea. La trombocitopenia suele ocasionar sangrado que generalmente se presenta en piel y mucosas, que cuando es severa puede poner en riesgo la vida, como en el caso de la hemorragia intracraneal. La neutropenia predispone a infecciones de repetición y si es profunda puede ocasionar infecciones severas. La fiebre se presenta por la liberación de citocinas pirógenas liberadas por los blastos leucémicos como la interleucina 1, interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral, o bien como consecuencia de infecciones relacionadas con neutropenia. <sup>16</sup>

El dolor óseo es debido a la infiltración del periostio por células leucémicas y puede acompañarse de aumento de volumen en las articulaciones, por lo que en ocasiones se confunde con enfermedades reumáticas como artritis reumatoide juvenil, lo que puede atrasar a diagnosticar la leucemia. <sup>16</sup>

Los blastos leucémicos pueden infiltrar órganos extramedulares, estos pueden ser el hígado, bazo, timo y ganglios linfáticos. El examen físico puede revelar palidez, petequias, hemorragia de mucosas, gingivorragia, epistaxis linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.<sup>16</sup>

La infiltración al sistema nervioso central (SNC) ocurre hasta en 5% de los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda al diagnóstico, la forma más frecuente es la infiltración meníngea y puede presentarse en parénquima o pares craneales. El estado del Sistema Nervioso Central se ha clasificado en SNC 1 a 3 con base en los hallazgos citoquímicos y por citocentrifugación del líquido cefalorraquídeo (LCR), y a la afección de pares craneales.<sup>16</sup>

## **2.8 Características de Laboratorio**

Los exámenes de laboratorio incluyen biometría hemática (BH) y un perfil bioquímico amplio. La Biometría Hemática puede mostrar cifras normales de Hemoglobina, leucocitos y plaquetas, sin embargo lo característico es encontrar anemia, trombocitopenia, leucopenia o leucocitosis. La mayor parte de los pacientes presentan al diagnóstico una cifra de hemoglobina en el rango de 7 a 11 g/dL y con menor frecuencia la hemoglobina se encuentra dentro del valor normal. Lo más común es encontrar una cifra de leucocitos mayor a 10,000 y la hiperleucocitosis se ha descrito característicamente en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda de inmunofenotipo T.<sup>16</sup>

La cifra de plaquetas más frecuentemente descrita en la literatura se encuentra entre 20,000 y 99,000 por milímetro cúbico. Las alteraciones metabólicas más comunes son las relacionadas con el Síndrome de Lisis Tumoral, cuya triada clásica incluye hiperuricemia, hiperfosfatemia, e hipokalemia. La actividad de la Deshidrogenasa láctica se encuentra incrementada en los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda. El incremento de la enzima se ha relacionado con carga tumoral alta y cuenta de leucocitos mayor de 50,000.<sup>16</sup>

## 2.9 Factores Pronósticos y Definición de Riesgo

Algunos grupos de estudio de la Leucemia linfoblástica aguda, como el caso de Children's Oncology Group (COG), usa un régimen de inducción más o menos intensivo que se basa en un subgrupo de factores que se identifican previo al tratamiento, mientras que otros grupos administran un régimen de inducción similar a todos los pacientes. (016)

Los factores que utiliza el COG para determinar la intensidad de la inducción incluyen el inmunofenotipo y la clasificación del grupo de riesgo del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). La clasificación del grupo de riesgo según el NCI estratifica el riesgo según la edad y el recuento de glóbulos blancos (RGB).<sup>16-17</sup>

- Riesgo estándar: RGB inferior a 50.000/ $\mu$ l y edad de 1 año hasta menos de 10 años.
- Riesgo alto: RGB de 50.000/ $\mu$ l o superior y edad de 10 años o más.

El protocolo XV del *St. Jude Children's Research Hospital* estratifica a los pacientes en dos grupos de riesgo principalmente: Bajo o estándar y alto.<sup>23</sup>

1. Bajo Riesgo (BR): Edad: >1 año <10 años, glóbulos blancos (GB) < 50 x 10<sup>9</sup>/L, ausencia de marcadores de células T, ausencia de masa mediastinal, ausencia de infiltración testicular, SNC 1: ausencia de blastos en el Líquido Cefalorraquídeo (cytospin), índice de ADN > 1,16 o < de 1,60, ausencia de t (9;22) o t (1;19)

2. Alto Riesgo (AR): Edad: <1 año >10 años, glóbulos blancos > 50 x 10<sup>9</sup>/L, Inmunofenotipo de células T, presencia de masa mediastinal, infiltración testicular, SNC 2: < 5 GB/ $\mu$ L con blastos detectables en el Líquido Cefalorraquídeo o Sistema Nervioso Central 3: > 5 GB/ $\mu$ L con blastos detectables en el Líquido Cefalorraquídeo y/o parálisis de nervios craneales. índice de ADN < 1,16 o > de 1,60

Cada uno de los grupos de estudio modifican la intensidad del tratamiento de posinducción sobre la base de una variedad de factores pronósticos, como el grupo de riesgo del NCI, el inmunofenotipo, las determinaciones de respuesta al tratamiento y la

citogenética. <sup>16</sup>

### **2.9.1.- Edad**

La edad en el momento del diagnóstico tiene gran importancia pronóstica que refleja las diferentes características biológicas subyacentes de la leucemia linfoblástica aguda en los distintos grupos de edad. <sup>16</sup>

#### **2.9.1.1. Lactantes**

Los lactantes con leucemia linfoblástica aguda tienen un riesgo particularmente alto de fracaso terapéutico. El fracaso terapéutico es más común en los siguientes grupos; lactantes menores de 6 meses (con un pronóstico incluso más precario para quienes tienen de 60 a 90 días de vida), lactantes con recuento de glóbulos blancos extremadamente altos, lactantes con respuesta precaria a la profase de prednisona. Aproximadamente 80% de los lactantes con leucemia linfoblástica aguda tienen reordenamiento del gen MLL. La tasa de traslocaciones del gen MLL es sumamente alta en lactantes menores de 6 meses; de 6 meses a 1 año, la incidencia de traslocaciones en el MLL disminuye, pero se mantiene más altas de lo que se observa en niños mayores. <sup>16</sup>

#### **2.9.1.2. Niños pequeños (1 a <10 años)**

Los niños pequeños a partir de 1 año y menor a 10 años de edad tienen una mejor supervivencia sin enfermedad que los niños mayores, los adolescentes y los lactantes. La mejoría del pronóstico en los niños de corta edad se explica en parte por la presentación más frecuente de características citogenéticas favorables en los blastos leucémicos, incluso hiperdiploidía con 51 o más cromosomas o trisomías cromosómicas favorables, o la traslocación ETV6-RUNX1 (t(12;21), también conocida como TEL-AML1. <sup>16</sup>

#### **2.9.1.3. Adolescentes y adultos jóvenes (≥10 años)**

En términos generales, el desenlace para pacientes de 10 años o más es inferior al de

los pacientes de 1 año de vida a menos de 10 años. Sin embargo, el desenlace para los niños mayores, en particular los adolescentes, mejoró de forma significativa con el transcurso del tiempo. En múltiples estudios retrospectivos se indicó que los adolescentes de 16 a 21 años tienen un desenlace mejor cuando se los trata con protocolos pediátricos en lugar de tratarlos con protocolos de adultos.<sup>16</sup>

### **2.9.2. Cuenta de leucocitos al diagnóstico**

En general, se usa un recuento de glóbulos blancos de 50.000/ $\mu$ l como valor operativo de corte entre un pronóstico mejor y un pronóstico más precario. Los pacientes de leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras y recuento de glóbulos blancos altos en el momento del diagnóstico tienen un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento en comparación con los pacientes con recuento de glóbulos blancos iniciales bajos.<sup>16</sup>

### **2.9.3. Sexo**

En algunos estudios, el pronóstico de las niñas con leucemia linfoblástica aguda es ligeramente mejor que el de los niños con leucemia linfoblástica aguda. Una de las razones del mejor pronóstico para las niñas es la presentación de recaídas testiculares en los niños, pero los niños también parecen tener un riesgo mayor de recaída en la médula ósea y el SNC debido a factores que todavía no se entienden.<sup>16</sup>

### **2.9.4. Compromiso del sistema nervioso central en el momento del diagnóstico**

La presencia o ausencia de leucemia en el Sistema nervioso central en el momento del diagnóstico tiene importancia para el pronóstico. Los pacientes con punción lumbar no traumática para el diagnóstico se pueden ubicar en una de las tres categorías siguientes de acuerdo con el recuento de glóbulos blancos y la presencia o ausencia de blastos en líquido cefalorraquídeo. Los niños que presentan enfermedad en el SNC (SNC3) en el momento del diagnóstico tienen un riesgo más alto de fracaso del tratamiento (tanto dentro del SNC como sistémicamente) que los pacientes clasificados con SNC1 o SNC2.<sup>16</sup>

### **2.9.5. Compromiso testicular en el momento del diagnóstico**

El compromiso testicular manifiesto en el momento del diagnóstico se presenta en aproximadamente 2% de los varones, en general con leucemia linfoblástica aguda de células T. En los ensayos de leucemia linfoblástica aguda iniciales, el compromiso testicular en el momento del diagnóstico era un factor pronóstico adverso. Sin embargo, con el tratamiento inicial más intensivo, no parece que el compromiso testicular en el momento del diagnóstico tenga importancia pronóstica. <sup>16</sup>

### **2.9.6. Etnia**

Las tasas de supervivencia de niños negros hispanos con leucemia linfoblástica aguda son ligeramente más bajas que las tasas de niños blancos con leucemia linfoblástica aguda. Esta diferencia puede depender del tratamiento. A los niños asiáticos con leucemia linfoblástica aguda les va un poco mejor que a los niños blancos. La razón por la que los niños blancos y asiáticos tienen un mejor desenlace que los niños negros e hispanos, se puede explicar de manera parcial por los diferentes espectros de subtipos de leucemia linfoblástica aguda. Por ejemplo, los negros tienen una incidencia más alta de leucemia linfoblástica aguda de células T y tasas más bajas de subtipos genéticos favorables de leucemia linfoblástica aguda. Sin embargo, estas diferencias no explican en su totalidad las diferencias étnicas que se observan en los desenlaces.

<sup>16</sup>

### **2.9.7. Inmunofenotipo**

Se ha reconocido que el inmunofenotipo B se asocia con un pronóstico mejor comparado con pacientes con inmunofenotipo T, los cuales son tratados con tratamientos específicos. <sup>16</sup>

### **2.9.8. Alteraciones citogenéticas.**

A continuación se mencionan las alteraciones estructurales de importancia pronóstica:

La t(12;21), TEL-AML1, es la fusión del gen TEL localizado en el cromosoma 12, con el gene AML1 (CBFA2) en el cromosoma 21. Los pacientes con t(12; 21) generalmente se encuentran en rango de edad de 2 a 9 años. Los pacientes con fusión TEL-AML1 generalmente tienen buenos resultados, a pesar de que exista polémica en cuanto a la tasa de curación final es realmente superior a la de los otros pacientes con leucemia linfoblástica aguda de precursores B (Borkhardt A. Cazzaniga G, 1997) <sup>16-18</sup>

El cromosoma Philadelphia t(9;22) está presente en aproximadamente 4% de los casos de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, y confiere un pronóstico desfavorable, sobre todo cuando se relaciona con una cuenta de leucocitos alto, o bien con mala respuesta o respuesta tardía al tratamiento. <sup>16-19</sup>

El cromosoma Philadelphia se asocia a pacientes mayores con leucemia linfoblástica aguda de células de precursores B y una cuenta alta de leucocitos.

Los rearrreglos en el gen MLL (11q23) se presenta alrededor del 6% de los casos de leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica, y generalmente están ligados a un aumento en el riesgo de no responder al tratamiento. En caso de presentarse en lactantes generalmente se asocia a una cuenta de leucocitos alta al diagnóstico, con mayor probabilidad de involucro del sistema nervioso central y con pobre respuesta al tratamiento. <sup>16</sup>

La t(1;19) se encuentra aproximadamente en 5 al 6% de los casos de leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica y se relaciona con células leucémicas de precursores B (con inmunoglobulina citoplasmática positiva). Se correlaciona al inicio con mal respuesta al tratamiento con antimetabolitos. Los estudios demuestran que el mal pronóstico mejora con intensificación de la terapia. <sup>16</sup>

## **2.10 Tratamiento y morbimortalidad**

La quimioterapia conlleva efectos que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes. Los más frecuentemente reportados son la toxicidad a diversos órganos, infecciones,

sangrado, trombosis y el síndrome de lisis tumoral (SLT). Por tanto, además de tratar la enfermedad de manera integral, se deben vigilar los efectos adversos de la quimioterapia para corregirlos oportunamente.<sup>20</sup>

México tiene una de las frecuencias de mortalidad durante la inducción a la remisión más elevadas del mundo e incluso si se compara con países en vías de desarrollo.<sup>20</sup>

Entre las posibles causas de la elevada mortalidad por leucemia linfoblástica aguda observada en niños mexicanos se encuentran las muertes relacionadas con el tratamiento, que, al parecer, según estudios previos, ocurren desde la fase de inducción a la remisión. Rivera-Luna et al. reportaron una mortalidad durante la inducción del 15%, que contrasta con el 1.1% de muertes tempranas en un estudio multicéntrico recientemente realizado en los Estados Unidos. Se observa una mortalidad temprana del 5.4% en niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda.<sup>20</sup>

En un análisis realizado por Hamre et al, se reportó que la mortalidad temprana (durante el primer mes de tratamiento) de los pacientes que padecen leucemia linfoblástica aguda en los Estados Unidos ha ido disminuyendo conforme han pasado los años. Para el periodo de 1973-1977 la mortalidad temprana era del 5%, aproximadamente, y de los años ochenta en adelante, dicha frecuencia de mortalidad ha disminuido incluso a menos de un 2%. Lo anterior se ha atribuido a las mejoras en el manejo integral y sistemático de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, como la terapia de soporte adecuada basada en guías clínicas (transfusiones, tratamiento para las infecciones por hongos o por agentes bacterianos, etcétera), esquemas de quimioterapia basados en una estratificación según el riesgo de recaída o muerte, así como un soporte nutricional adecuado. Por lo tanto, es en estas áreas en las que se sugiere incidir para mejorar la calidad de atención y con ello poder disminuir la mortalidad por esta enfermedad en los niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda.<sup>20</sup>

Entre los pacientes que fallecieron, se observa que la mayoría eran del sexo femenino y tenían una leucemia de alto riesgo según los criterios del Instituto Nacional de

Cancerología. Esto es consistente con lo reportado en un estudio realizado por Prucker et al. en el 2009, en el que se incluyeron 896 niños con leucemia linfoblástica aguda. Lo anterior puede deberse a que los pacientes clasificados como “de alto riesgo” son candidatos para recibir una quimioterapia más intensiva, con un mayor número de fármacos antineoplásicos en comparación con los pacientes de riesgo estándar y esto, por lo tanto, los coloca en un mayor riesgo de presentar los efectos tóxicos de la quimioterapia.

Asimismo, como se ha reportado recientemente, los pacientes con hiperleucocitosis (leucocitos en sangre periférica  $> 100\,000\text{ xmm}^3$ ) tienen también un mayor riesgo de morir tempranamente.<sup>20</sup>

Entre las causas de mortalidad lo cual ha sido reportado en estudios realizados en países desarrollados. Por ejemplo, en el estudio de Hamre *et al.*, del grupo BFM, el cual reportó las causas de mortalidad en un periodo de 20 años (1981-1999, con 896 niños) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, se refirió que de 31 defunciones durante el periodo de inducción, las causas infecciosas se presentaron en el 68%, es decir, en 21 de 31 casos. En ese mismo estudio se reportó que del total de infecciones que ocasionaron la muerte de los pacientes, el 35% fueron respiratorias, 11% gastrointestinales, 11% del sistema nervioso central y 29% fueron infecciones asociadas a catéter y fue posible aislar al microorganismo causante en 75% de los casos; de estas infecciones, fueron bacterianas 68%, 20% eran hongos y el 12% eran virales. Los microorganismos Gram negativos representaron el tipo más frecuente de bacterias (64%). Dichos hallazgos fueron similares a los que encontramos en el presente estudio, con una mayoría de infecciones causadas por infecciones bacterianas, aunque ambos estudios difieren en que en nuestros pacientes solo fue posible aislar el microorganismo causante en el 52% de los casos, de los cuales se

trataba de bacterias Gram positivas en 43.75%, bacterias Gram negativas en 37.5% y en tercer lugar los causantes fueron hongos (18.75%). A este respecto, se ha referido que el aislamiento del microorganismo causante en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tiene implicaciones muy importantes con respecto a poder dirigir específicamente el tratamiento contra dichos microorganismos, esto con la finalidad de favorecer un mejor pronóstico en los pacientes.<sup>20</sup>

Por otra parte, observamos que una proporción importante de pacientes (20%) falleció a causa de hemorragia, de la cual la pulmonar fue la que tuvo una mayor frecuencia, lo cual concuerda con lo publicado en 2005 por Slats *et al.*, quienes incluyeron a 875 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, de los cuales el 40% falleció por hemorragia. Una de las consideraciones a tomar en cuenta al respecto de las hemorragias e infecciones como causa de muerte temprana tiene que ver con el hecho de que estas se encuentran relacionadas con los efectos tóxicos de la quimioterapia, los cuales incluyen neutropenia severa y trombocitopenia severa.<sup>20-21</sup>

## 2.11. Fases del Tratamiento

El tratamiento comprende tres fases principales:

**Inducción a la Remisión:** es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en Médula Ósea a menos de 5%, ausencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por Reacción en cadena de polimerasa o citometría de flujo menor a  $10^5$ . Lo anterior puede ser logrado en 98% de los casos empleando una combinación de 4 a 6 medicamentos en un programa intensivo durante las primeras 4-6 semanas e incluye el uso de quimioterapia intratecal. En este protocolo la primera semana incluye una ventana terapéutica con esteroide (Prednisona) que se emplea con el fin de evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico, además de reducir las complicaciones

metabólicas relacionadas con la carga leucémica que se presentan al iniciar quimioterapia.<sup>22</sup>

**Consolidación:** esta fase sigue a la inducción y uno de sus principales objetivos es intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuarios (principalmente sistema nervioso central y testículo), empleando altas dosis de antimetabolitos con intervalos de 1 a 2 semanas por 3 a 4 dosis.<sup>22</sup>

**Mantenimiento:** el objetivo de esta fase es eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción.<sup>21-22</sup>

El protocolo XV del *St. Jude Children's Research Hospital* estratifica a los pacientes en dos grupos de riesgo principalmente: Bajo o estándar y alto.<sup>23</sup>

#### 1. Bajo Riesgo (BR):

- Edad: >1 año <10 años
- Glóbulos blancos (GB) < 50 x 10<sup>9</sup>/L
- Ausencia de marcadores de células T,
- Ausencia de masa mediastinal
- Ausencia de infiltración testicular
- SNC 1: ausencia de blastos en el LCR (cytospin)
- Índice de ADN > 1,16 o < de 1,60
- Ausencia de t (9;22) o t (1;19)

#### 2. Alto Riesgo (AR): -

- Edad: <1 año >10 años
- GB > 50 x 10<sup>9</sup>/L
- Inmunofenotipo de células T
- Presencia de masa mediastinal
- Infiltración testicular
- SNC 2: < 5 GB/ $\mu$ L con blastos detectables en el LCR o

- SNC 3: > 5 GB/ $\mu$ L con blastos detectables en el LCR y/o parálisis de nervios craneales. -
- Índice de ADN < 1,16 o > de 1,60 <sup>23-24</sup>

En nuestro país, dadas las limitantes para aplicar técnicas de biología molecular, la mayoría de los centros estratifican a los pacientes en dos grupos de riesgo: bajo o habitual y alto, aunque algunos incluyen también la categoría de muy alto riesgo. <sup>23</sup>

Los signos y síntomas reportados en la literatura internacional incluyen fiebre (en 61% de los pacientes), hemorragias (en 48%), dolor óseo (en 23%), linfadenopatías (en 50%), esplenomegalia (en 63%) y hepatomegalia (en 68%). <sup>23</sup>

## 2.12. Tratamiento en inducción a la remisión

Todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda requieren de esta etapa inicial denominada Inducción, que como su nombre lo indica es inducir la eliminación a través de medicamentos de por lo menos el 95% o más de las células tanto malignas como normales en la médula ósea, que es el sitio donde se producen las células sanguíneas. La fase de inducción para los pacientes con leucemia linfoblástica aguda incluye el uso de un glucocorticoide (prednisona o dexametasona), el rango de dosis de la prednisona es de 40-60 mg/m<sup>2</sup> y de la dexametasona de 6-10 mg/m<sup>2</sup>. <sup>24</sup>

Que los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto en inducción sean manejados con protocolos de intensidad/dosis aumentada de medicamentos que incluyan prednisolona (60 mg/m<sup>2</sup>), asparaginasa (5.000 u/m<sup>2</sup> x 8 dosis), vincristina (1,5 mg/m<sup>2</sup> semanal x 4 semanas) y antraciclina daunorrubicina o doxorubicina (30 mg/m<sup>2</sup> semanal x 4 semanas). <sup>24</sup>

## 2.13. Enfermedad Mínima Residual

La presencia de enfermedad mínima residual (EMR) en leucemia linfoblástica aguda es un marcador pronóstico significativo para la detección temprana de recaídas. La determinación de enfermedad mínima residual se realiza por reacción de cadena de polimerasa (PCR) mediante la detección de rearrreglos de genes de receptor T y/o de inmunoglobulinas y por citometría de flujo (CF). El principio de la CF está basado en que las células leucémicas expresan características inmunofenotípicas distintivas que permiten distinguirlas de las células hematopoyéticas normales.<sup>25</sup>

El inmunofenotipo asociado a leucemia se define al diagnóstico en más de un 95% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y sirve para detectar enfermedad mínima residual durante el tratamiento con una sensibilidad de 0.01% o de 1 blasto en 10.000 células normales.<sup>25</sup>

La medición de enfermedad mínima residual a las 2 o 3 semanas de iniciado el tratamiento brinda importante información que permite intensificar el tratamiento en pacientes con mayor riesgo de recaída.<sup>25</sup>

Actualmente no está demostrado por estudios randomizados que los pacientes con enfermedad mínima residual negativa se beneficien con la disminución en la intensidad de tratamiento. Los excelentes resultados de sobrevida en este grupo de pacientes se han logrado con el tratamiento estándar.<sup>25</sup>

Si nos centramos en los estudios realizados con técnicas inmunológicas de citometría de flujo cabe destacar los del Hospital de Sant Jude en Memphis (EE.UU.). Coustan Smith et al, publicaron sus resultados por primera vez en 1998, obtenidos sobre 158 niños tratados con un protocolo uniforme, y concluyeron que la detección de enfermedad mínima residual postinducción se asociaba a alteraciones genéticas de mal pronóstico, que la incidencia de recaídas era del 32% frente al 7% si la EMR era mayor o menor de 0,1% y que la persistencia de EMR en la semana 14 era un factor de muy mal pronóstico. Poco después, Pui y Campana proponían un nuevo concepto de

remisión completa para estos niños, basándose en el estudio inmunológico de la enfermedad mínima residual <sup>26</sup>

El estudio más amplio publicado es el del Children's Oncology Group<sup>18</sup>, en 2003, sobre 1.016 niños afectados de leucemia linfoblástica aguda de fenotipo B. Describían la relación de la enfermedad mínima residual postinducción con otros factores pronósticos ya conocidos y concluían que los niños de alto riesgo, según la clasificación tradicional, tenían una eliminación más lenta <sup>26</sup>

## 2.14. Complicaciones en el tratamiento

Las complicaciones que sufren los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) son tratadas con éxito a medida que ha mejorado el soporte oportuno con hemoderivados, terapia intensiva, antibióticos y equipo médico capacitado. Se ha demostrado que la sobrevida de los niños con leucemia linfoblástica aguda, además del tratamiento oportuno y multidisciplinario. <sup>27</sup>

Las complicaciones más frecuentes de la leucemia linfoblástica aguda son las infecciones, que se manifiestan principalmente por fiebre. Se ha propuesto que el tratamiento en estos pacientes, que además cursan con neutropenia, debe ser agresivo, debido al riesgo de presentar bacteriemia y, eventualmente, la muerte. Existen algoritmos establecidos consensuados en las Guía Clínicas de atención de los niños con cáncer del *Children's Oncology Group* (GCCOG). Estas guías contemplan la exploración física completa y los análisis de laboratorio (biometría hemática y cultivos de orina, evacuaciones y catéteres, cuando aplique) durante el primer contacto con el paciente. La administración de los antibióticos debe suceder durante los primeros 60 minutos de la llegada del paciente y modificarse si después de 72 horas continúa la fiebre, o antes, si el estado hemodinámico del paciente se deteriora. <sup>27</sup>

Las complicaciones que siguen en el orden de frecuencia son la anemia y la trombocitopenia. Pueden ser secundarias a la leucemia linfoblástica aguda o a la toxicidad de la quimioterapia, y se consideran importantes porque también ponen en riesgo la vida. El tiempo entre la llegada del paciente con anemia y hemorragia y la

transfusión de los hemoderivados es difícil de establecer, ya que el tiempo de los síntomas previos a la llegada al hospital es muy variable.<sup>27</sup>

## 2.15. Factores pronóstico en leucemia linfoblástica aguda

El tratamiento farmacológico de leucemia linfoblástica aguda ha demostrado altos índices de efectividad en el inicio del proceso fisiopatológico de la enfermedad, sin embargo la expresión de biomarcadores asociados con la activación de vías de señalización celular es determinante para establecer el pronóstico de la enfermedad, por lo que la necesidad de la implementación de la terapia molecular dirigida y la búsqueda de biomarcadores pronósticos a nivel molecular debe ser progresiva.<sup>28</sup>

La determinación de biomarcadores asociados con el pronóstico y tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en la última década ha sido amplia como es el caso de la aplicación de inhibidores de cinasas del gen *BCR/ABL* empleado como blanco molecular en pacientes que expresan el cromosoma Philadelphia; este se manifiesta con una prevalencia del 5% en niños y 30% en adultos. Así mismo se ha descrito el promotor de señalización de supervivencia y proliferación celular *ErbB* y la isoforma *ErbB2* que se expresa en linfoblastos de células B y su estado fosforilado está sobre expresado en pacientes que expresan el cromosoma philadelphia; que en presencia de los inhibidores canertinib y lapatinib promueve la señalización apoptótica. El uso de inhibidores de GSK-3 en cultivos celulares permite entrever su utilidad como diana terapéutica potencial no solo en neoplasias hematológicas, sino también en otros procesos metabólicos. La inhibición selectiva de GSK- 3 podría reducir la probabilidad de rechazo de trasplante de células mononucleares de médula ósea.<sup>28</sup>

Los factores del paciente al momento del diagnóstico que se relacionan con una mejor sobrevida son la edad (de 1 a 9 años), el sexo (femenino) y no presentar infiltración a sistema nervioso central. Los factores de las células leucémicas relacionados directamente con una mejor sobrevida son el número de leucocitos (< 50,000 células/  $\mu$ L), el inmunofenotipo (células tipo B), el índice de ADN (1.16 – 1.60) y la ausencia de traslocaciones t(9; 22), t(1; 19) y t(4; 11).<sup>29</sup>

## **2.16. Supervivencia en niños con leucemia linfoblástica aguda**

La supervivencia de pacientes con leucemia linfoblástica aguda ha mejorado en los últimos años gracias a la aplicación de regímenes intensivos de quimioterapia, alcanzando porcentajes de supervivencia entre 65 y 86%. Esta supervivencia depende de diferentes factores, clínicos y de laboratorio, y en los últimos años se presta especial interés en factores inmunomoleculares para estratificar el riesgo.<sup>30</sup>

Mediante el análisis de la enfermedad mínima residual en el día 35 de inducción a la remisión ha permitido identificar pacientes que responden rápidamente a la quimioterapia y que tienen excelente pronóstico. Estas predicciones de buen pronóstico fueron confirmadas posteriormente por otras mediciones de enfermedad mínima residual en el transcurso del tratamiento, agrupando a estos pacientes en bajo riesgo.

30

## **2.17. Mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda durante Inducción a la remisión**

La quimioterapia conlleva efectos que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes. Los más frecuentemente reportados son la toxicidad a diversos órganos, infecciones, sangrado, trombosis y el síndrome de lisis tumoral (SLT). Por tanto, además de tratar la enfermedad de manera integral, se deben vigilar los efectos adversos de la quimioterapia para corregirlos oportunamente.<sup>31</sup>

México tiene una de las frecuencias de mortalidad durante la inducción a la remisión más elevadas del mundo e incluso si se compara con países en vías de desarrollo. A nuestro entendimiento, hasta el momento no se ha descrito de forma detallada cuáles son las causas de este desenlace en pacientes pediátricos mexicanos. Entre las posibles causas de la elevada mortalidad por leucemia linfoblástica aguda observada en niños mexicanos se encuentran las muertes relacionadas con el tratamiento, que, al parecer, según estudios previos, ocurren desde la fase de inducción a la remisión. Rivera-Luna et al. reportaron una mortalidad durante la inducción del 15%,<sup>6</sup> que

contrasta con el 1.1% de muertes tempranas en un estudio multicéntrico recientemente realizado en los Estados Unidos. En un análisis realizado por Hamre et al. (2000), se reportó que la mortalidad temprana (durante el primer mes de tratamiento) de los pacientes que padecen LLA en los Estados Unidos ha ido disminuyendo conforme han pasado los años. Para el periodo de 1973-1977 la mortalidad temprana era del 5%, aproximadamente, y de los años ochenta en adelante, dicha frecuencia de mortalidad ha disminuido incluso a menos de un 2%. Lo anterior se ha atribuido a las mejoras en el manejo integral y sistemático de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, como la terapia de soporte adecuada basada en guías clínicas (transfusiones, tratamiento para las infecciones por hongos o por agentes bacterianos, etcétera), esquemas de quimioterapia basados en una estratificación según el riesgo de recaída o muerte, así como un soporte nutricional adecuado.

En el estudio de Hamre et al., 16 del grupo BFM, el cual reportó las causas de mortalidad en un periodo de 20 años (1981-1999, con 896 niños) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, se refirió que de 31 defunciones durante el periodo de inducción, las causas infecciosas se presentaron en el 68%, es decir, en 21 de 31 casos, en 2005 por Slats et al., quienes incluyeron a 875 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, de los cuales el 40% falleció por hemorragia, por otra parte, existen medicamentos de quimioterapia que ocasionan toxicidad en órganos específicos, como, por ejemplo, la pancreatitis ocasionada por L-asparaginasa durante la inducción a la remisión. <sup>31</sup>

En México, existe un estudio en Hospital Centro Médico Nacional La Raza donde la mortalidad temprana fue más elevada que la reportada para países desarrollados: 5.4 frente a 1.1%, respectivamente, donde las principales causas de muerte fueron el choque séptico y las hemorragias. <sup>31</sup>

### 3. Planteamiento Del Problema

En México la leucemia linfoblástica aguda constituye la primera causa de cáncer en menores de 15 años, ocupa la segunda causa de muerte en oncología pediátrica. El pronóstico de esta neoplasia ha mejorado significativamente en las últimas décadas, a partir de los años 60's con la introducción de quimioterapia combinada y el advenimiento de la radioterapia las tasas de supervivencia libre de evento a 5 años son cercanas al 80%.

En el Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos" se diagnostican 30 casos nuevos, en promedio, de Leucemia Aguda Linfoblástica cada año, sin embargo, a pesar de ser la neoplasia maligna más frecuente, no se cuenta con información sistematizada respecto a la respuesta a la quimioterapia durante la inducción a la remisión, ni la frecuencia de pacientes que fallecen en dicho periodo.

Falta precisar con metodología científica que factores de buen y mal pronóstico tienen estos pacientes en la fase de inducción a la remisión y en el caso de los que fallecen precisar las causas directas de la muerte y complicaciones asociados con lo cual podríamos tener un perfil de la atención y evolución que presentan estos niños estudiados en la fase de inducción a la remisión.

Por lo anteriormente expuesto, en este trabajo de tesis se pretende dar respuesta a la siguientes interrogantes:

¿Es mayor la mortalidad en el hospital Infantil de Morelia en la terapia de inducción a la remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda respecto a lo reportado en la literatura internacional?

¿Cuál es la incidencia de muerte en niños con leucemia linfoblástica aguda durante la terapia de inducción a la remisión por edad y sexo?

¿Cuales son las causas del fallecimiento?

¿Cuales solos factores de buen y mal pronóstico en los pacientes durante la inducción a la remisión?

#### 4. Justificación

El cáncer en los niños es poco frecuente sin embargo, la incidencia general del cáncer infantil, incluso de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), ha amentado de forma lenta desde 1975. En los últimos años se han reportado mejoras notables en la supervivencia de niños y adolescentes con cáncer alcanzado una supervivencia libre de evento del 80%, sin embargo en nuestro país estos resultados no se han podido replicar siendo diferentes las causas, entre otras la muerte temprana durante el tratamiento de estos menores.

Se reporta por diferentes investigadores que la muerte durante la inducción a la remisión es de aproximadamente 3%, de acuerdo a diferentes series.

Una adecuada atención en la fase de inducción a la remisión permite disminuir el riesgo de complicaciones y de muerte

Este trabajo permitirá identificar factores de buen y mal pronóstico para una buena o mala evolución en la fase de inducción a la remisión, contribuyendo de esta manera a brindar una atención oportuna que disminuya los factores de riesgo y mejora el pronóstico, potencialmente se podría ofrecer tratamiento y realizar estrategias de prevención futuras creando un beneficio para los pacientes.

El hospital Infantil de Morelia, cuenta con la subespecialidad en oncología, servicio que lleva el control de todos los pacientes con cáncer atendidos en Michoacán que presentan los niños no derechohabientes, por lo que tiene registros que permiten obtener las variables de los objetivos del presente estudio, por lo que es totalmente factible su realización.

## **5. Hipótesis De Trabajo**

La frecuencia de mortalidad durante la terapia de inducción a la remisión en niños atendidos en el Hospital Infantil de Morelia es mayor a lo publicado en la literatura médica revisada.

## **6. Objetivos**

### **6.1 Objetivo General**

Analizar la frecuencia de mortalidad, causas de defunción, factores de buen y mal pronóstico, en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en la terapia de inducción a la remisión atendidos en el hospital Infantil durante 6 años.

### **6.2 Objetivo Específico**

- 1.-Estimar la frecuencia por sexo y edad de la mortalidad en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda durante la terapia de inducción a la remisión en el periodo de 2013-2018.
- 2.-Determinar la causa directa del fallecimiento y complicaciones asociadas en los niños participantes de este estudio durante el periodo señalado
- 3.-Identificar factores de buen y mal pronóstico para la mortalidad de los casos estudiados

## **7. Material Y Métodos**

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Morelia del periodo 2013 - 2018. Corresponde a un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal y sin riesgo para los pacientes.

### **Criterios de inclusión:**

- Paciente diagnosticado de Leucemia Linfoblástica Aguda ratificado con análisis morfológico e inmunofenotípico de las células de médula ósea.
- Pacientes sin tratamiento antineoplásico previo.
- Pacientes que recibieron tratamiento de inducción a la remisión.

### **Criterios de exclusión**

- Ninguno

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes cuyo expediente tenga información incompleta o falta de seguimiento

## 8.- Definición De Variables Y Unidades De Medida

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	CRITERIO DIAGNÓSTICO
Inducción A La Remisión	Fase Inicial Del Tratamiento Que Tiene Como Objetivo Reducir 100 A 1000 Veces La Carga Leucémica,	Cualitativa Nominal	5% de blastos en médula ósea y la restauración de la hematopoyesis normal
Edad al Diagnóstico	Tiempo De Vida A Partir Del Nacimiento Al Momento Del Diagnóstico De Leucemia Linfoblástica Aguda	Cuantitativa Discontinua	Neonatal: 0 Días- 27 Días Lactantes: 28 Días- 23 Meses Preescolar: 24 Meses- 5 Años Escolar: 6 Años - 11 Años Adolescente: 12 Años A 17 Años
Factores De Buen Pronóstico (Riesgo Habitual):	Características O Condiciones Que Disminuyen El Riesgo Esperado Para Que Los Pacientes En La Inducción A La Remisión Se Compliquen O Fallezcan	Calitativa Y Cuantitativas	- Edad > 1 Año Ó < 10 Años - Respuesta A La Prednisona: Ausencia De Blastos En Sangre Periferica El Día 7 - Cuenta De Leucocitos: < 50,000 - Inmunofenotipo: Pro B, Pre B Y Pre B Transicional - Citogenetica: Hiperdiploidia T 12;21 - Enfermedad Extramedular: Ausente
Factores De Mal Pronóstico (Alto Riesgo):	Características O Condiciones Que Incrementan El Riesgo Esperado Para Que Los Pacientes En La Inducción A La Remisión Se Compliquen O Fallezcan	Calitativa Y Cuantitativa	- Edad < 1 Año Ó > 10 Años - Respuesta A La Prednisona: PREsencia De Blastos En Sangre Periferica El Día 7 - Cuenta De Leucocitos: > 50,000 - Citogenetica: 1;19 T 4;11 (> 1 Año) T 9;22 T 4;11 U Otro Rearreglo MII En (< 1 Año) - Enfermedad Extramedular: Snc Testicular Mediastinal
Causa Directa De Muerte	Enfermedad O Lesión Que Inició La Cadena De Acontecimientos Patológicos Que Condujeron Directamente A La Muerte	Cualitativa	- Choque Hipovolémico - Choque Septico Con Germen Aislado - Choque Septico Sin Germen Aislado - Choque Mixto
Complicaciones En La Evolucion De Los Pacientes	Causas, Antecedentes , Estados, O Agravantes, Si Existiera Alguno, Que Produjeron La Causa De Muerte Consignada.	Cualitativa	Fiebre Y Neutropenia Evento De Hemorragia Colitis Neutropénica Neumonía Reacción A Fármacos Reportada Coagulacion Intravascular Diseminada Síndrome De Lisis Tumoral

## **Fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información**

La información y los resultados presentados en el estudio, fueron tomados del registro de los pacientes que lleva trabajo social y archivo en el servicio de Oncología en el Hospital Infantil de Morelia; así como de los expedientes clínicos. Basado en la hoja de recolección anexa en el presente estudio.

## **Procedimientos a realizar para el procesamiento y tratamiento estadísticos**

Se utilizó el programa de Pages para la captura de datos, con las variables mostradas en el anexo 1 y posteriormente fueron incluidos en una hoja de cálculo del programa de cómputo SPSS. Se evaluaron las variables epidemiológicas a través de medidas de tendencia central y dispersión para describir las características de la población estudiada. La supervivencia se obtendrá con el método de Kaplan y Meyer. Los cuadros y figuras se elaboraron por medio de los programas estadísticos mencionados en éste párrafo.

## **Aspectos éticos**

En los resultados se mantuvo la confidencialidad y anonimato de los pacientes, por ser un estudio retrospectivo, es sin riesgo ya que la fuente de información fue el expediente de los niños, incluidos en el estudio y se obtuvo la autorización del Comité de Ética en Investigación del Hospital Infantil de Morelia, cumpliendo lo establecido en el reglamento de Investigación de la Ley General de Salud, así como los preceptos éticos establecidos por la Asociación Médica Mundial en la declaración de Helsinki.

## 9. Organización De La Investigación

### 9.1. Programa De Trabajo

Actividad	Febrero- Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre/ Enero	Febrero
Diseño de Protocolo		x	x							
Autorización de Protocolo					x					
Ejecución				--	x					
Análisis de Resultados						x	x			
Informes de Avance						x	x			
Informe Final				--				x		
Presentación de examen de tesis de posgrado								x	x	
Examen de Titulación										x

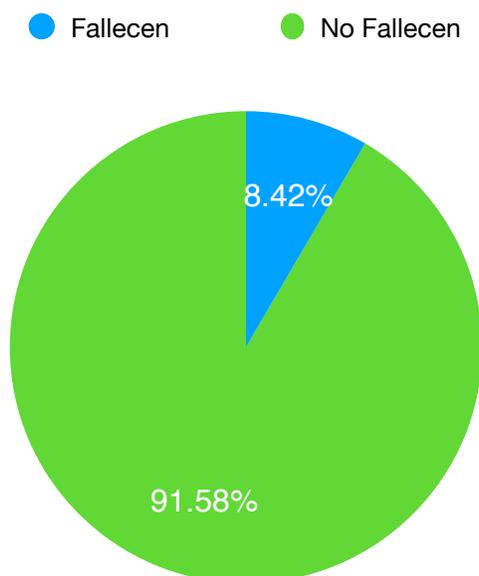
## 10. Resultados

Durante el periodo de estudio (2013-2018), se diagnosticaron un total de 200 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, de los cuales 190 recibieron tratamiento de inducción a la remisión, sólo 9 fueron diagnosticados y referidos a su unidad de adscripción para tratamiento y en un caso la familia del paciente decidió buscar atención en otro sitio. La frecuencia de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión fue de 16 de los 190 pacientes, lo cual corresponde a una tasa de letalidad de 8.42%, como se muestra en la tabla y figura 1.

Tabla 1. Frecuencia de Mortalidad de niños con Leucemia Linfoblástica Aguda durante la Inducción a la Remisión

Defunciones durante la inducción a la remisión	Número de Pacientes	Porcentaje
Defunciones	16	8.42%
No Defunciones	174	91.58%
Total	190	100%

Figura 1. Frecuencia de Mortalidad de niños con Leucemia Linfoblástica Aguda durante la Inducción a la Remisión



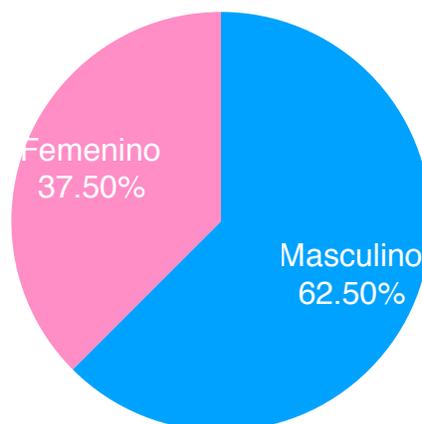
### Defunciones por sexo

Entre los pacientes que fallecieron, el 62.5% (n = 10) eran del sexo masculino y del sexo femenino 37.5% (n=6). (tabla y figura 2)

Tabla 2. Distribución de la mortalidad por sexo, durante la inducción a la remisión

Sexo	Número de Pacientes	Porcentaje
Masculino	10	62.5%
Femenino	6	37.5%
Total	16	100%

Figura 2. Distribución de la mortalidad por sexo, durante la inducción a la remisión



### Defunciones por edad

En relación a la edad se tuvo una media de 9 años, mediana de 9 años, moda de 14 años, con desviación estándar de 5 años, un rango de 14 años, ya que el paciente de menor edad fue de un año y el de mayor con 15 años, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Medidas de tendencia central y dispersión de la edad en los pacientes fallecidos

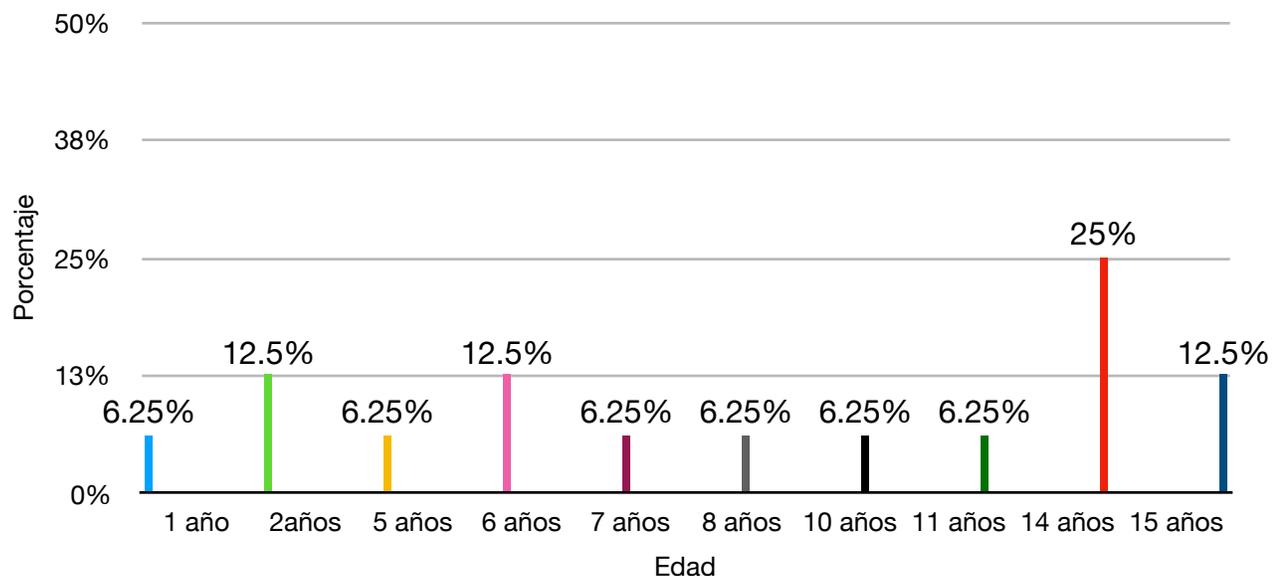
Medida de resumen de la edad	Valor
Media	9 años
Mediana	9 años
Moda	14 años
Desviación estándar	5 años
Rango	14 años
Límite inferior	1 año
Límite Superior	15 años

La distribución de las defunciones para cada año de edad mostró que a los 14 años se tiene la mayor frecuencia de mortalidad con el 25% de los casos y la menor frecuencia correspondió a niños de 1, 5, 7, 8, 10 y 11 años de edad con 6.25% para cada año, como se muestra en la cuadro 4 y figura 3.

Tabla 4. Distribución de las muertes por año de edad

Año de edad	Número de Defunciones	Porcentaje
1 año	1	6.25%
2 años	2	12.5%
5 años	1	6.25%
6 años	2	12.5%
7 años	1	6.25%
8 años	1	6.25%
10 años	1	6.25%
11 años	1	6.25%
14 años	4	25%
15 años	2	12.5%
Total	16	100%

Figura 3. Distribución de las muertes por año de edad

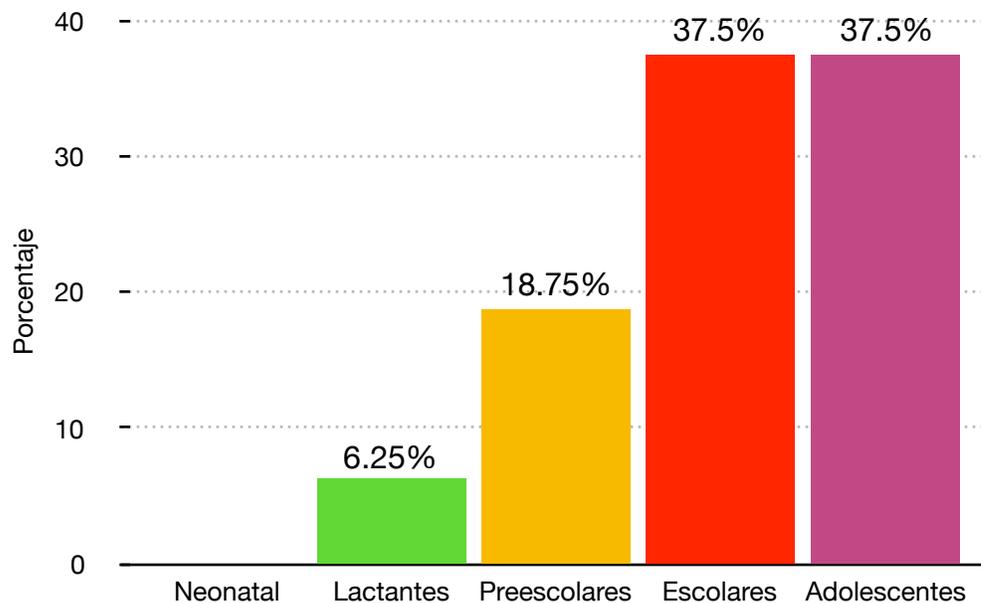


Dentro de la mortalidad por grupo etario observamos mayor frecuencia en escolares y adolescentes, compartiendo un 37.5 % para ambos, como se muestra en la tabla 5 y figura 4.

Tabla 5. Distribución de las muertes por grupo etario

Grupo etario	Número de defunciones	Porcentaje
Neonatos	0	0%
Lactantes	1	6.25%
Preescolares	3	18.75%
Escolares	6	37.5%
Adolescentes	6	37.5%
Total	16	100%

Figura 4. Distribución de las muertes por grupo etario



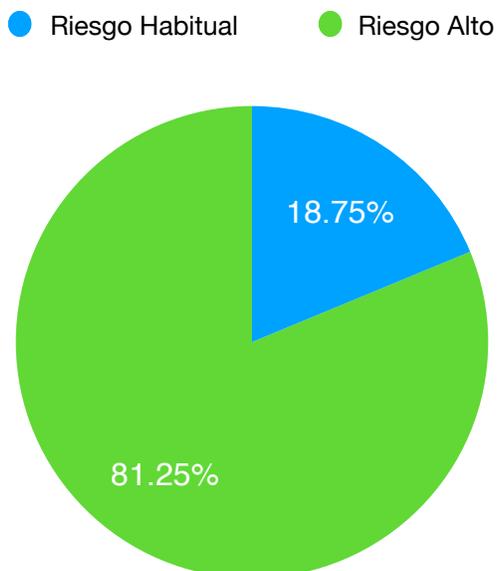
### Clasificación por factores de riesgo

Se clasificó a los pacientes en dos grupos de riesgo basados en el protocolo de *St. Jude Children's Research Hospital GOC*, el cual estratifica a los pacientes en dos grupos de riesgo principalmente: riesgo habitual y alto. Considerando edad, Recuento leucocitario al momento del diagnóstico, presencia de células T, presencia de masa mediastinal, Presencia de bastos en Líquido cefalorraquídeo o infiltración, índice de ADN e Inmunofenotipo. De acuerdo a lo antes comentado se encontró un 81.25% de las defunciones correspondientes a pacientes de riesgo alto (n=13) y sólo el 18.75% corresponden a riesgo habitual (n=3) como se muestra en la tabla 6 y figura 5.

Tabla 6. Distribución de pacientes clasificados por factores de riesgo

Factores de Riesgo	Numero de pacientes	Porcentaje
Riesgo Habitual	3	18.75%
Riesgo Alto	13	81.25%
Total	16	100%

Figura 5. Distribución de pacientes clasificados por factores de riesgo



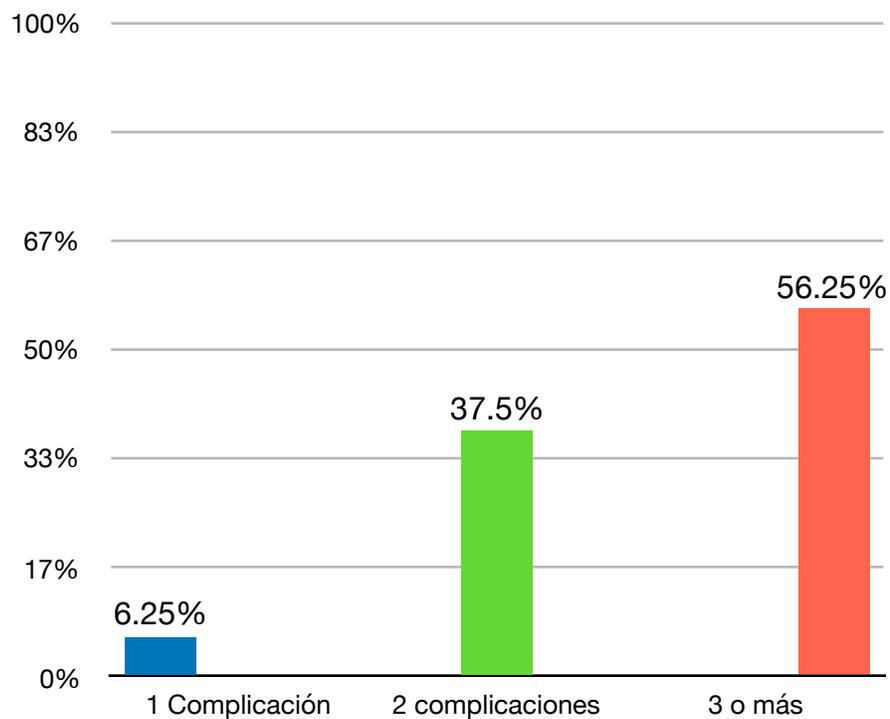
### Complicaciones durante la terapia de inducción a la remisión

Durante la terapia de inducción a la remisión se encontraron múltiples complicaciones, observando que en el 56.25%(n=9) de los pacientes, se presentaron 3 o más complicaciones, en el 37.5% se presentaron 2 complicaciones y solo el 6.25% presentó una sola compilación, lo antes mencionado se muestra en la tabla 7 y figura 6.

Tabla 7. Número de complicaciones presentadas durante la fase de Inducción a la remisión

Número de complicaciones	Número de pacientes	Porcentaje
1	1	6.25%
2	6	37.5%
3 o más	9	56.25%
Total	16	100%

Figura 6. Número de complicaciones presentadas durante la fase de Inducción a la remisión



En casi todos los pacientes que fallecieron se encontró que habían cursado al menos con dos complicaciones durante su evolución, en el periodo de inducción a la remisión. La complicación más frecuente en nuestro estudio fue de Sepsis en un 93.75% (n=15) seguido de esta, encontramos en segundo lugar de frecuencia la colitis neutropénica (37.5%; n = 6), dicho diagnóstico estaba fundamentado en los expedientes de acuerdo con los siguientes hallazgos en la exploración física: dolor abdominal acompañado de fiebre y neutropenia, incremento en el perímetro abdominal y presencia de evacuaciones con sangre, así como el reporte de ultrasonido en el que se refería un incremento del grosor de la pared del colon. Cabe mencionar que un paciente de los antes mencionados presentó como complicación perforación intestinal.

Por otra parte, cuatro pacientes (25%) cursaron con coagulación intravascular diseminada.

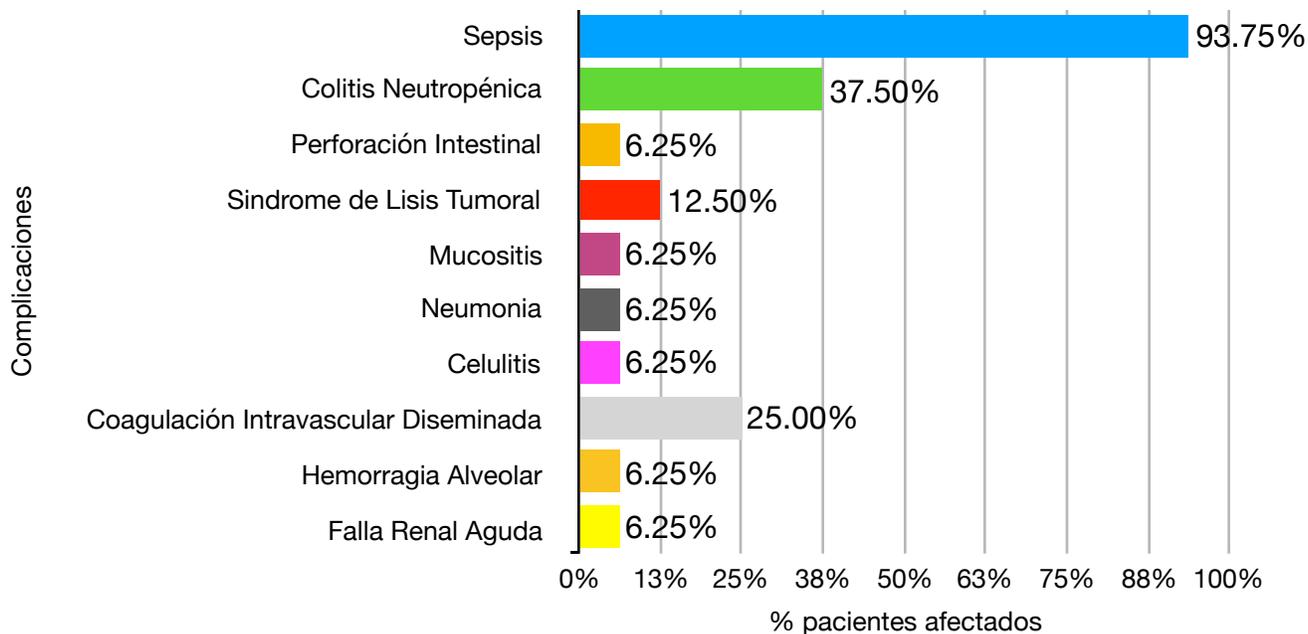
Con una menor frecuencia y siendo casos únicos, en este estudio, se encontró mucositis, neumonía nosocomial, Celulitis en miembro pélvico derecho y Falla renal aguda.

Otra de las complicaciones frecuentemente encontradas en pacientes durante el periodo de inducción a la remisión son las metabólicas, en este estudio 2 de los pacientes (12.5%) presentaron durante su evolución síndrome de lisis tumoral. Lo antes mencionado se muestra en la tabla 8 y figura 7.

Tabla 8. Tipo de complicaciones presentadas durante la fase de Inducción a la remisión

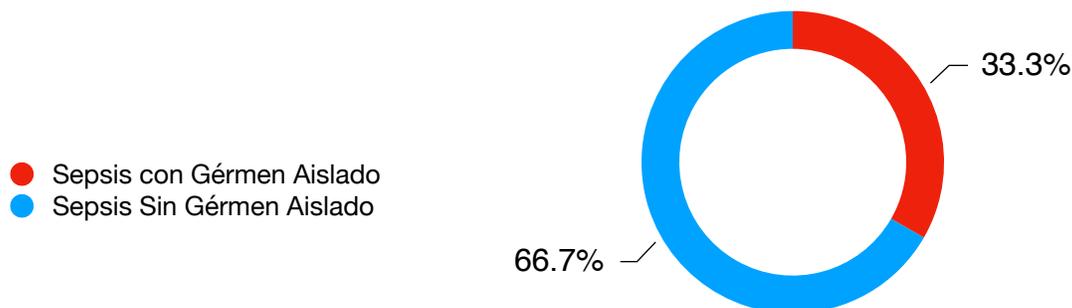
<b>Tipo de Complicación</b>	<b>Número de Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Sepsis	15	93.75%
Colitis Neutropénica	6	37.5%
perforación intestinal	1	6.25%
Síndrome de Lisis Tumoral	2	12.5%
Mucositis	1	6.25%
Neumonía	1	6.25%
Celulitis	1	6.25%
Coagulación Intravascular Diseminada	4	25%
Hemorragia alveolar	1	6.25%
Falla Renal Aguda	1	6.25%

Figura 7. Tipo de complicaciones presentadas durante la fase de Inducción a la remisión



No en todos los pacientes con diagnóstico de sepsis (n= 15) se logró aislar agente causal, solo el 33.3% presentan germen aislado (n=5) como se presenta en la figura 8.

Figura 8. Distribución de pacientes con Gérmen Aislado

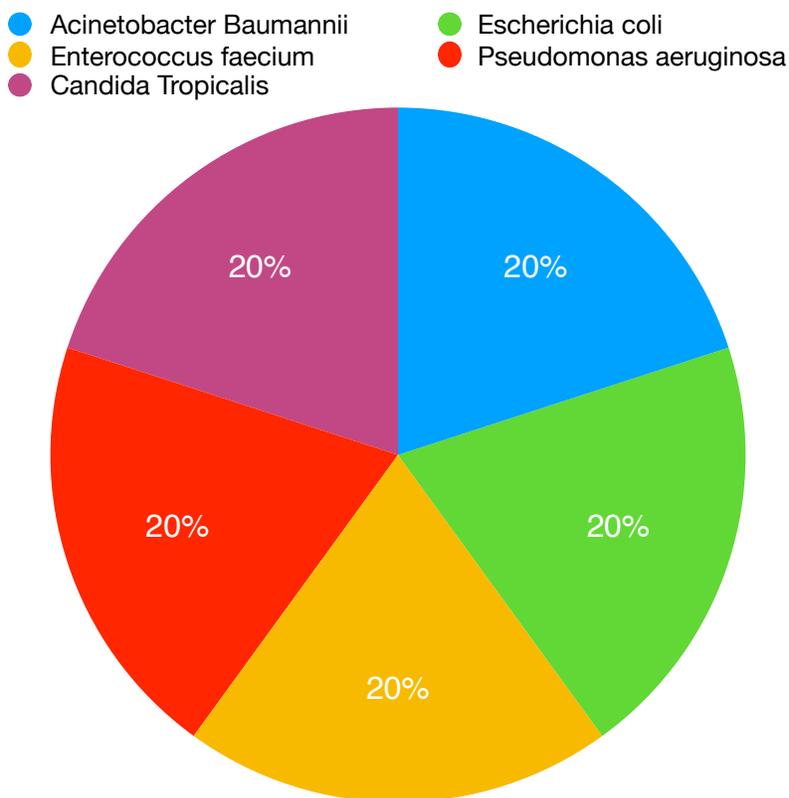


De entre los microorganismos aislados, todos de ellos por hemocultivo periférico, no se encontró predominio de agente causal, puesto que se reportó un agente causal diferente para cada uno de los casos, como se muestra en la tabla 9 y figura 9.

Tabla 9. Distribución de agentes causales en pacientes con sepsis.

Gérmén Aislado	Número de pacientes	Porcentaje
Acinetobacter Baumannii	1	20%
Candida tropicalis	1	20%
Escherichia coli	1	20%
Enterococcus faecium	1	20%
Pseudomonas aeruginosa	1	20%
Total de pacientes con gérmén aislado	5	100%

Figura 9. Distribución de agentes causales en pacientes con sepsis



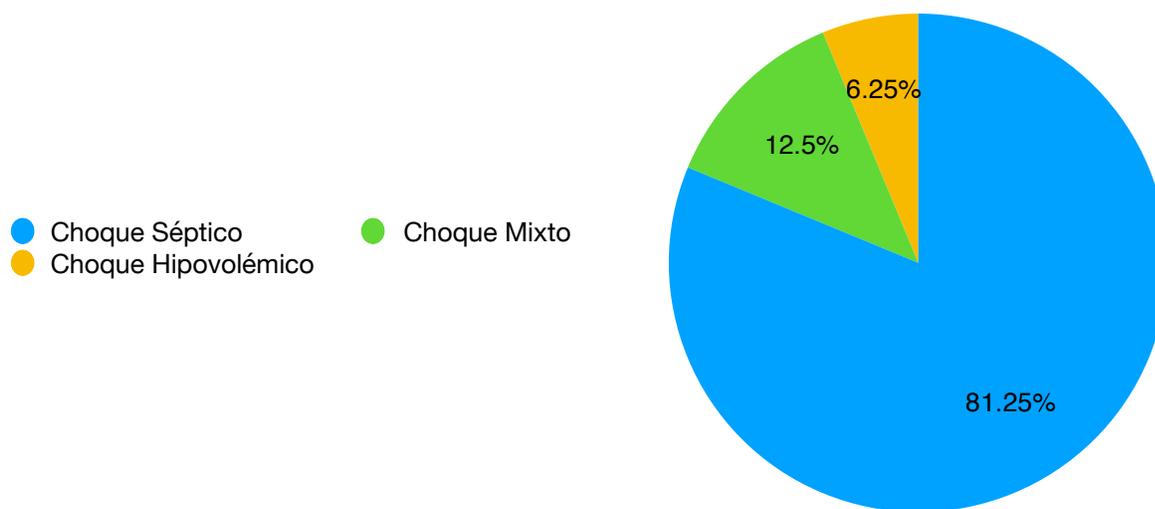
## Causas de Muerte

La principal causa de muerte temprana fue el choque séptico con una frecuencia del 81.25 % (=13) seguida en frecuencia el choque mixto (séptico y hemorrágico) con un 12.5%, como se muestra en la tabla 10 y figura 10

Tabla 10. Causas de Muerte durante la terapia de inducción a la remisión

Principal Causa de Muerte	Número de Pacientes	Porcentaje
Choque Séptico	13	81.25%
Choque Mixto (Séptico / hemorrágico)	2	12.50%
Choque Hipovolémico	1	6.25%
Total	16	100%

Figura 10. Causas de Muerte durante la terapia de inducción a la remisión



## 11. Discusión

En este estudio se analizaron 190 pacientes, con un promedio de 31 pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica por año, en comparación con otros estudios, Hamre y colaboradores en el año 2000, se hizo una revisión multicéntrica de estadísticas epidemiológica y de vigilancia (SEER) donde se diagnosticaron 252 casos por año <sup>31</sup>, de igual manera en otro estudio multicéntrico en el año 2014, realizado por Seif Alex y colaboradores se analizaron 870 pacientes por año <sup>32</sup>, recientemente en nuestro país en Centro Médico Nacional La Raza en el 2016, Aguilar Hernández realizó un estudio de cohorte retrospectivo con una muestra de 463 pacientes en un periodo de 6 años, con un promedio de 77 pacientes por año <sup>33</sup>, recordando que este es un centro de referencia nacional, por lo que en nuestro estudio se considera una muestra significativa ya que es un lugar de referencia estatal.

En México la leucemia linfoblástica aguda es la segunda causa de muerte en niños entre 5 y 14 años de edad, de igual manera es de los pocos países en el mundo que no ha podido reducir la muerte por esta enfermedad; Aguilar-Máximo y colaboradores recientemente reportaron una mortalidad del 5.4%<sup>33</sup>, que contrasta con el 1.1% de muertes tempranas en un estudio multicéntrico recientemente realizado en los Estados Unidos por Seif Alex. <sup>32</sup>. Sin embargo en un estudio realizado en Austria-Berlin-Frankfurt por Prucker y col, se reporto una mortalidad del 6 % disminuyendo en un periodo de 10 años a un 2%. <sup>34</sup> Los resultados del presente estudio, se observa una mortalidad durante la terapia de inducción a la remisión del 8.4%, confirmando una alta mortalidad temprana en niños michoacanos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

La mayor mortalidad (8.4% de nuestro estudio) en relación a los estudios anteriores puede deberse a que los pacientes atendidos en el hospital Infantil de Morelia tuvieron alto riesgo (81.4%) y en los estudios referidos no se identificó esta clasificación que puede tener una asociación con la posibilidad de fallecer. Lo anterior puede deberse a que los pacientes clasificados como “de alto riesgo” son candidatos para recibir una quimioterapia más intensiva, con un mayor número de fármacos antineoplásicos en comparación con los pacientes de riesgo estándar y esto, por lo tanto, los coloca en un mayor riesgo de presentar los efectos tóxicos de la quimioterapia y complicaciones de la enfermedad. Asimismo, como se ha reportado recientemente, los pacientes con

hiperleucocitosis (leucocitos en sangre periférica  $> 100\,000\text{ xmm}^3$ ) tienen también un mayor riesgo de morir tempranamente <sup>35</sup>, siendo de suma importancia este aspecto, puesto que en nuestro estudio 3 de nuestros pacientes presentan cifras superiores a las antes mencionadas, siendo pues un factor que incrementa la mortalidad en este estudio.

Otros factores relevantes para países como el nuestro, pero que se mencionan con mucho menos frecuencia, son el estado de nutrición, la raza y el nivel socioeconómico. En este contexto, la desnutrición, los pacientes hispanos, negros e indios americanos, así como el bajo nivel socioeconómico parecen tener algún efecto sobre la mortalidad. Siendo esto motivo para realizar más estudios.

En el 2000 se realizó un análisis por Hamre y *col.*, donde se reportó que la mortalidad temprana (durante el primer mes de tratamiento) de los pacientes que padecen LLA en los Estados Unidos ha ido disminuyendo conforme han pasado los años. Para el periodo de 1973-77 la mortalidad temprana era del 5%, aproximadamente, y de los años ochenta en adelante, dicha frecuencia de mortalidad ha disminuido incluso a menos de un 2%. Lo anterior se ha atribuido a las mejoras en el manejo integral y sistemático de los pacientes con LLA, como la terapia de soporte adecuada basada en guías clínicas (transfusiones, tratamiento para las infecciones por hongos o por agentes bacterianos, etcétera), esquemas de quimioterapia basados en una estratificación según el riesgo de recaída o muerte, así como un soporte nutricional adecuado. <sup>31</sup> Por lo tanto, es en estas áreas en las que se sugiere incidir para mejorar la calidad de atención y con ello poder disminuir la mortalidad por esta enfermedad en los niños mexicanos con LLA.

En nuestro estudio, observamos que de los pacientes que fallecieron la mayoría fueron del sexo masculino contrastando con Aguilar y *col.*<sup>33</sup>, sin embargo en nuestro estudio se coincide con las investigaciones previamente citadas donde el sexo masculino, por tener mayor riesgo a infiltración testicular, tiene un mayor riesgo de mortalidad.

En cuanto al grupo etario afectado encontramos a los escolares y adolescentes con una alta prevalencia en la mortalidad, con un 37.5% para ambos, siendo la edad más frecuente a los 14 años, esto coincide con Villasis y *col* quienes en el 2012 en una

publicación de estudios de cohortes de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda analizaron factores pronóstico relacionados con la mortalidad, concluyendo que la mejor sobrevivida la presentan aquellos pacientes de 1 a 9 años, del sexo femenino y la infiltración al sistema nervioso ausente, además de un inmunofenotipo de células tipo B, leucocitos menor a 50,000 células/microlitro y ausencia de traslocaciones.<sup>35</sup>

Nuestro estudio se clasificó a los pacientes en riesgo habitual y riesgo alto en base a los lineamientos del protocolo de la atención para la Leucemia Linfoblástica Aguda y guías de Saint Jude Children's y establecido en las guías para la atención del sector salud en México, encontrando que el 81.25% de los pacientes que fallecieron pertenecieron al grupo de riesgo alto, Villasís y col, mencionan en su publicación del 2012 que el estudio de los factores pronósticos de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda ha contribuido a disminuir la mortalidad, sin embargo se requiere mayor investigación en esta área, puesto que la mortalidad continua siendo más alta en países en vía de desarrollo que en países desarrollados, ya que existen factores como lo son la desnutrición o el estado socioeconómico, siendo lo antes mencionado, motivo de realizar un estudio en nuestro hospital para encontrar otras variables que expliquen la alta tasa de mortalidad.

En el contexto de los hallazgos de este estudio, un punto final para reflexionar es la necesidad de continuar con la investigación de los factores pronóstico, basada en las características propias de cada lugar o región, en niños con LLA en países en vías de desarrollo, para mejorar su sobrevivida. También debemos reconocer que, en nuestro país, existen centros hospitalarios donde se alcanzan tasas de curación tan altas como en países anglosajones. Sin embargo, existe un grupo de pacientes que no logra la curación, por lo que la búsqueda de otros factores específicos de las células leucémicas seguramente contribuirá a disminuir la mortalidad.

Entre las causas de mortalidad que encontramos en nuestro estudio, se encuentran principalmente el choque séptico, hipovolémico o mixto (séptico / hipovolémico), lo cual ha sido reportado también en estudios realizados en países desarrollados. Por ejemplo, en el estudio de Hamre *et al.*<sup>31</sup>, el cual reportó las causas de mortalidad en un periodo de 20 años (1981-1999, con 896 niños) en pacientes con LLA, se refirió que de 31

defunciones durante el periodo de inducción, las causas infecciosas se presentaron en el 68%, es decir, en 21 de 31 casos. En ese mismo estudio se reportó que del total de infecciones que ocasionaron la muerte de los pacientes, el 35% fueron respiratorias, 11% gastrointestinales, 11% del sistema nervioso central y 29% fueron infecciones asociadas a catéter y fue posible aislar al microorganismo causante en 75% de los casos; de estas infecciones, fueron bacterianas 68%, 20% eran hongos y el 12% eran virales. Los microorganismos Gram negativos representaron el tipo más frecuente de bacterias (64%). Dichos hallazgos varían en el presente estudio, ya que no encontramos predisposición por un agente causal, aunque ambos estudios difieren en que en nuestros pacientes solo fue posible aislar el microorganismo causante en el 33.3% de los casos, y donde también encontramos como agentes causantes los hongos. A este respecto, se ha referido que el aislamiento del microorganismo causante en pacientes con LLA tiene implicaciones muy importantes con respecto a poder dirigir específicamente el tratamiento contra dichos microorganismos, esto con la finalidad de favorecer un mejor pronóstico en los pacientes, es de suma importancia hacer hincapié en la toma de hemocultivo al ingresar el paciente, al igual que la pronta administración de terapia antimicrobiana en paciente febril, en el 2012 Zapata y col. encontraron que en menos del 20% de los niños con LLA reciben antibióticos profilácticos durante su tratamiento <sup>36</sup>. En cuanto a la toma de cultivos, el uso de antivirales y del factor estimulante de colonias de granulocitos refleja más que una acción relacionada con la mala evolución. Inicialmente, se consideró a la colocación de catéteres como una posible fuente de infección. Sin embargo, no se observó que el catéter fuera la causa de la infección, ya que este se colocaba después del deterioro de los pacientes.

De igual manera, observamos que una proporción importante de pacientes (25%) presentó como complicación Coagulación Intravascular Diseminada, siendo pues su causa de muerte el choque hipovolémico por hemorragia, Zapata y col mencionan que si la relación del proceso de atención y la mediana del tiempo para realizar la transfusión fue de 180 minutos, no influye significativamente en la mortalidad. <sup>36</sup>

Encontrar muertes por anemia y hemorragia es un dato de alarma que nos habla del retraso en la llegada o en la atención de los pacientes. A pesar de no encontrarse una

asociación entre la presencia del banco de sangre y el desenlace, es importante considerar este aspecto como otra área de oportunidad, porque estas muertes deben ser evitables con una referencia y tratamiento oportunos.

Una de las consideraciones a tomar en cuenta al respecto de las hemorragias e infecciones como causa de muerte temprana tiene que ver con el hecho de que estas se encuentran relacionadas con los efectos tóxicos de la quimioterapia, los cuales incluyen neutropenia severa y trombocitopenia severa. Es durante esta fase inicial de la quimioterapia cuando los pacientes con leucemia reciben las dosis más altas de quimioterapéuticos. Por lo tanto, vigilar los efectos tóxicos desde iniciada la quimioterapia en los pacientes con LLA se vuelve imprescindible.

Las muertes que ocurrieron en nuestros pacientes se presentaron tan pronto a partir de la primera semana de tratamiento y hasta finalizar el primer mes de tratamiento. Lo anterior también es consistente con otros estudios, en los que se ha relacionado el “nadir” de los fármacos de quimioterapia con la disminución de neutrófilos y plaquetas en niños con leucemia, lo cual a su vez se correlaciona con la mayor frecuencia de eventos infecciosos y de hemorragia.

## 12. Conclusiones

La mortalidad durante la inducción a la remisión en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Morelia es del 8%, ligeramente superior a la reportada en el Hospital Centro Médico la Raza.

Los pacientes del sexo masculino son los más afectados, ya que presentan mayor riesgo a infiltración testicular y de igual manera los adolescentes son el grupo etario vulnerable a un desenlace fatal corroborando así que los pacientes con edades entre 1 y 9 años y de sexo femenino tienen menor probabilidad de fallecer.

Las causas de muerte durante la inducción en los pacientes pediátricos con leucemia de nuestro hospital no difieren de las reportadas en otros países, siendo la principal causa de muerte el choque séptico e hipovolémico y como complicaciones asociadas las infecciosas y hemorrágicas.

Se corrobora que los pacientes que presentan alto riesgo, tienen una mayor probabilidad a presentar un desenlace fatal, por lo que el estudio de los factores pronóstico de los pacientes pediátricos con LLA, es importante para determinar el tipo de tratamiento, a fin de brindar una terapia más agresiva cuando se identifican características que los definen como de alto riesgo. Recordando pues que en nuestro Hospital 8 de cada 10 pacientes presentan condiciones de alto riesgo para fallecer.

Para finalizar es importante mencionar que los factores del paciente al momento del diagnóstico que se relacionan con una mejor sobrevida son la edad (de 1 a 9 años), el sexo (femenino) y no presentar infiltración a SNC.

### **13. Sugerencias**

Llevar a cabo una vigilancia estrecha para detectar y tratar oportunamente las infecciones y riesgos de sangrado en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, por tener mayor posibilidad de presentar los efectos tóxicos de la quimioterapia al recibir el tratamiento más intenso.

## 14. Referencias Bibliográficas

- 1.- Smith MA, Altekruze SF, Adamson PC, et al.: Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 120 (16): 2497-506, 2014
- 2.- Special section: cancer in children and adolescents. In: American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2014*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014, pp 25-42. Last accessed January 31, 2019.
- 3.- Rizo-Ríos Pedro, Sánchez-Cervantes Felipe, González-Rivera Aurora y cols. Mortalidad por leucemias en menores de 20 años. México 1998–2002. Mexico, Vol. 62, enero-febrero 2005 pp. 9-18
- 4.-Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649, pp 17-34. Last accessed January 31, 2019.
- 5.- Barrington-Trimis JL, Cockburn M, Metayer C, et al.: Rising rates of acute lymphoblastic leukemia in Hispanic children: trends in incidence from 1992 to 2011. *Blood* 125 (19): 3033-4, 2015.
- 6.-A. Lassaletta Atienza, Leucemias. *Leucemia linfoblástica aguda, Pediatría Integral* 2012; XVI(6): 453-462.
- 7.- Hasle H: Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol* 2 (7): 429-36, 2001.
- 8.- Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M: Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 70 (5): 969-72, 1994.
- 9.-Alter BP: Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 97 (2): 425-40, 2003.
- 10.- Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, et al.: Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 87 (2): 423-38, 1996.
- 11.- Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al.: The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 45 (3): 242-52, 2013.
- 12.- Powell BC, Jiang L, Muzny DM, et al.: Identification of TP53 as an acute lymphocytic leukemia susceptibility gene through exome sequencing. *Pediatr Blood Cancer* 60 (6): E1-3, 2013.
- 13.- Hof J, Krentz S, van Schewick C, et al.: Mutations and deletions of the TP53 gene predict nonresponse to treatment and poor outcome in first relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 29 (23): 3185-93, 2011.
- 14.- Ilencikova D, Sejnova D, Jindrova J, et al.: High-grade brain tumors in siblings with biallelic MSH6 mutations. *Pediatr Blood Cancer* 57 (6): 1067-70, 2011.
- 15.- Ripperger T, Schlegelberger B: Acute lymphoblastic leukemia and lymphoma in the context of constitutional mismatch repair deficiency syndrome. *Eur J Med Genet* 59 (3): 133-42, 2016.

- 16.- Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, et al.: Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2015, pp 463-97.
- 17.- Chessells JM; haemostasis and thrombosis task force, British committee for standards in haematology: Pitfalls in the diagnosis of childhood leukaemia. Br J Haematol 114 (3): 506-11, 2001.
- 18.- Onciu M: Acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 23 (4): 655-74, 2009
- 19.- PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2019 Jun 17. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/>
- 20.- Máximo Aguilar-Hernández, Gabriela Fernández-Castillo, et al. Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55(3):286-91
- 21.-Miguel Angel Villasís Kever, Jesús Arias Gómez, et al. Meta-analysis of prognostic factors related to mortality in children with acute lymphoblastic leukemia. Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69(3):175-189
- 22.- Mario Enrique Rendón-Macías, Nancy Carolina Reyes-Zepeda. Global trend of survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a review of the last four decades. Boletín Médico del Hospital Infantil de México Vol. 69 Mayo-Junio, 2012 (3):153-163
- 23.- Ayda G. Nambayan, DSN, RN, St. Jude Children's Research Hospital. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), artículo de revisión.
- 24.- Vizcaíno M, et al. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. Rev Colomb Cancerol. 2015.
- 25.- Soria Marcela, Gailliard María y cols. Enfermedad Mínima Residual por Citometría de Flujo en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda. HEMATOLOGIA, Vol. 16 No 1: 42-46 Enero-Abril, 2012.
- 26.- P. Bastida Vilá, C. Palacio García y cols. Leucemia mínima residual: nuevo concepto de remisión completa, Servicio de Oncohematología Infantil. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Anales de Pediatría (Barcelona) 2005;63(5):390-5
- 27.- Zapata-Tarrés Marta y cols. Analysis of complications during treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. Artículo de investigación. Boletín Medico del Hospital Infantil de México 2012;69(3):218-225
- 28.- C. Layton-Tovar. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. Artículo de revisión. El Sevier. Medicina e Investigación 2015;3(1):85-91.

- 29.- Villasís Keever Miguel Angel, Gómez Jesús Arias y cols. Meta-analysis of prognostic factors related to mortality in children with acute lymphoblastic leukemia. Artículo de investigación. Boletín Medico del Hospital Infantil de México 2012;69(3):175-189.
- 30.- MoralesAdrián, Covarrubias Espinoza Gilberto y cols. Supervivencia en Niños con Leucemia Aguda Linfoblastica Tratados en Base a Factores de Riesgo Inmunomoleculares. Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2014; 31(2); 90-95.
- 31.- Hamre R. Merlin, Williams James, Chuba Paul et al. Early Deaths in children hood Cancer. Medical and pediatric Oncology. Detroit Michigan. January 2000, (34). PP 343-347.
- 32.- Seif, Alix. Fisher Brian. Li Yimei et al. Patient and Hospital Factors Associated with Introduction Mortality in Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatric Blood Cancer. Philadelphia, USA. November 2014. (61) : 846- 852.
- 33.- Aguilar-Hernández Máximo. Fernández-Castillo, Gabriela, Núñez-Villegas Nora Nancy y cols. Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. México Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55(3):286-91.
- 34.- Prucker C. Attarbach A. et al. Induction death and treatment- related mortality in first remission of children whit acute lymphoblastic leukemia: a population- based analysis of the Austrian Berlin- Frakfurt-Münster Study group. Original Article. Vienna Austria. 2009 (23) 1264-1269.
- 35.- Rivera Luna Roberto, Vargas ALverto, Velásquez Martha et al. Early Death in children with acute lymphoblastic leukemia: Does Malnutrition Play a role?, Pediatric hematology and oncology. México. 2008. (25) 17-26.
- 36.- Villasís Keever Miguel Angel, Gómez Jesús Arias y cols. Meta-analysis of prognostic factors related to mortality in children with acute lymphoblastic leukemia. Artículo de investigación. Boletín Medico del Hospital Infantil de México 2012;69(3):175-189.
- 37.- Zapata-Tarrés Marta y cols. Analysis of complications during treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. Artículo de investigación. Boletín Medico del Hospital Infantil de México 2012;69(3):218-225

## 15. Anexos

### **FORMATO DE CAPTACIÓN DE DATOS:**

**NOMBRE:** \_\_\_\_\_

**NO. EXPEDIENTE:** \_\_\_\_\_

**SEXO:**            **HOMBRE:** \_\_\_\_\_    **MUJER:** \_\_\_\_\_

**EDAD:** \_\_\_\_\_

**LUGAR DE RESIDENCIA:** \_\_\_\_\_

**FECHA DE DIAGNÓSTICO:** \_\_\_\_\_

**FECHA DE INICIO DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN:** \_\_\_\_\_

### **FACTORES DE MAL PRONÓSTICO (RIESGO ALTO):**

- **EDAD < 1 AÑO Ó > 10 AÑOS:** \_\_\_\_\_
- **RESPUESTA A LA PREDNISONA:** PRESENCIA DE BLASTOS EN SANGRE PERIFERICA EL DIA 7:  
\_\_\_\_\_
- **CUENTA DE LEUCOCITOS:** > 50,000: \_\_\_\_\_
- **CITOGENETICA:** 1;19 t 4;11 (> 1 AÑO) t 9;22 t 4;11 U OTRO REARREGLO MLL EN (< 1 AÑO):  
\_\_\_\_\_
- **ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR:** SNC TESTICULAR MEDIASTINAL: \_\_\_\_\_

### **FACTORES DE BUEN PRONÓSTICO (RIESGO HABITUAL):**

- **EDAD > 1 AÑO Ó < 10 AÑOS :** \_\_\_\_\_
- **RESPUESTA A LA PREDNISONA:** AUSENCIA DE BLASTOS EN SANGRE PERIFERICA EL DIA 7:  
\_\_\_\_\_
- **CUENTA DE LEUCOCITOS:** < 50,000: \_\_\_\_\_
- **INMUNOFENOTIPO:** PRO B, PRE B Y PRE B TRANSICIONAL : \_\_\_\_\_
- **CITOGENETICA:** HIPERDIPLOIDIA t 12;21: \_\_\_\_\_
- **ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR:** AUSENTE: \_\_\_\_\_

**LCR Negativo** \_\_\_\_\_ **positivo** \_\_\_\_\_

**ÍNDICE DE DNA** \_\_\_\_\_

**FECHA DE DEFUNCIÓN:** \_\_\_\_\_

**CAUSA DE DEFUNCIÓN:** \_\_\_\_\_