

Translocaciones en leucemia linfoblástica aguda y supervivencia a cinco años en niños

Translocations in acute lymphoblastic leukemia and five year-survival in children.

Euler Chargoy-Vivaldo,¹ Claudia Martínez-Hernández,² Consuelo Cacique-Sánchez,³ José Manuel Jimaréz-Rodríguez,⁴ Liliana Gómez-Cárdenas⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La supervivencia libre de enfermedad a cinco años en leucemia linfoblástica aguda es superior a 80% en países industrializados; en Oaxaca la supervivencia es menor. Es importante conocer la epidemiología de las translocaciones asociadas con mal pronóstico y su resultado con el tratamiento prescrito.

OBJETIVO: Determinar la supervivencia a cinco años de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de acuerdo con el tratamiento prescrito en dos hospitales de Oaxaca.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio descriptivo, observacional, analítico y retrospectivo. Se analizaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Presidente Juárez, ISSSTE, y Hospital de la Niñez Oaxaqueña Dr. Guillermo Zárate Mijangos, Oaxaca, de 2010 a 2015.

RESULTADOS: La supervivencia a cinco años con el Protocolo St. Jude Total XV y con el protocolo nacional fue de 66.6 y 64.2%, respectivamente. Las alteraciones cromosómicas, numéricas y estructurales se relacionaron con supervivencia mayor a 60%. La estirpe T se relacionó con mayor supervivencia que la B.

CONCLUSIONES: Las translocaciones más frecuentes fueron t(9:22) y t(1:19); sin embargo, no repercutieron en la supervivencia global a pesar de ser de mal pronóstico. La población pediátrica oaxaqueña tiene con mayor frecuencia leucemias de mal pronóstico; sin embargo, los protocolos prescritos son adecuados para el tratamiento de la población pediátrica oaxaqueña.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica aguda; supervivencia libre de enfermedad; translocaciones; pacientes pediátricos.

Abstract

BACKGROUND: Five-year disease-free survival in acute lymphoblastic leukemia (ALL) is greater than 80% in developed countries; in Oaxaca a lower survival is observed. It is important to know the epidemiology of translocations associated with poor prognosis and the results of the treatments used.

OBJECTIVE: To determine the 5-year survival of pediatric patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia according to the treatment prescribed in two hospitals of Oaxaca, Mexico.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive, observational, analytical and retrospective study was done. All clinical files of patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia in the Hospital Presidente Juárez, ISSSTE, and in the Hospital de la Niñez Oaxaqueña Dr. Guillermo Zárate Mijangos, Oaxaca, from January 2010 to December 2015 were analyzed.

RESULTS: Survival at 5 years with Total XV and with the national protocol was 66.6% and 64.2%, respectively. The translocations found were 9:22, 1:19, 12:21, 8:21 and 6:11.

CONCLUSIONS: The most frequent translocations in Oaxaca patients were: t(9:22) and t(1:19); however, they do not impact on global survival. Pediatric population in Oaxaca has more leukemias with a poor prognosis.

KEYWORDS: Acute lymphoblastic leukemia; Disease free survival; translocations; Pediatric patients.

¹ Servicio de Hematología pediátrica.

² Servicio de Oncología pediátrica.

³ Coordinación de enseñanza e investigación.

Hospital Regional Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca, México.

⁴ Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Regional del Sureste, Oaxaca, México.

Recibido: 19 de abril de 2018

Aceptado: 13 de junio de 2018

Correspondencia

Consuelo Cacique Sánchez
investigacion.issste.oaxaca@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Chargoy-Vivaldo E, Martínez-Hernández C, Cacique-Sánchez C, Jimaréz-Rodríguez JM, Gómez-Cárdenas L. Translocaciones en leucemia linfoblástica aguda y supervivencia a cinco años en niños. Hematol Mex. 2018 octubre-diciembre;19(4):165-173.

ANTECEDENTES

La primera descripción de casos de leucemia fue presentada por Velpeau en 1827. Once años después, Donné describió a un paciente con exceso de células blancas y en 1845, JH Bennett reportó a un paciente con crecimiento del bazo que murió con “material purulento en la sangre”. La palabra leucemia (*Leukämie*) significa “sangre blanca”, término acuñado por Rudolf Virchow. Posteriormente, gracias a científicos como Ehrlich, que desarrolló técnicas para teñir células, Neumann descubrió que las células de la sangre se originan de la médula ósea; mientras que Bowel y Hungerford describieron el cromosoma Filadelfia en pacientes con leucemia mieloide crónica, avanzando de esta forma en el conocimiento de esta enfermedad.

El patólogo Sidney Farber, por observación empírica, comprobó que la leucemia avanzaba al añadir ácido fólico, por lo que en 1947 adquirió antagonistas del ácido fólico provenientes del bioquímico Subbarow y los administró a niños con leucemia en quienes observó remisión temporal por varios meses.¹ También se inició el tratamiento paliativo con algunos químicos. El primero en administrarse fue la aminopterina, antimetabolito del ácido fólico que podía inhibir la mitosis de las células leucémicas con buenos resultados e incluso con remisión de los síntomas hasta por siete meses. En 1949 se sintetizaron antimetabolitos que intervienen con la síntesis de la purina y pirimidina, y se introdujeron la 6-mercaptopurina y el alopurinol a la práctica clínica. Desde el inicio del tratamiento, los progresos terapéuticos han sido sustanciales y en ello han jugado un papel preponderante los aportes realizados por diversos centros. Especialmente en el St. Jude Children’s Research Hospital (Memphis, Estados Unidos) se han realizado una serie de protocolos clínicos sucesivos iniciados en 1962, entre ellos el tratamiento denominado Total. Este

protocolo consiste en cuatro fases (inducción de la remisión, consolidación o intensificación, tratamiento intratecal o meníngeo preventivo y mantenimiento o tratamiento prolongado). Uno de sus protocolos utilizado en México es el Total XV, con el que se han logrado índices de supervivencia libre de enfermedad de 85.6% y supervivencia global de 93.5% a cinco años.²⁻⁴

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad que se distingue por la proliferación descontrolada de células precursoras de la línea linfóide (blastos) que surgen de la célula madre en la médula ósea. El crecimiento sin control de los linfoblastos en la médula ósea bloquea el desarrollo normal de las otras series celulares.

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia infantil más frecuente, constituye el mayor porcentaje de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica y representa cerca de una tercera parte de los casos de cáncer en pediatría. La incidencia anual es de 30 casos por millón de habitantes, con un pico de incidencia entre dos y cinco años de edad; es más frecuente en niños que en niñas.⁵⁻⁷

Con los tratamientos actuales la supervivencia de estos pacientes se ha incrementado notablemente en las últimas décadas pasando de una supervivencia de menos de 10% en el decenio de 1960 a una supervivencia libre de enfermedad a cinco años superior a 80% en la mayoría de los casos. No obstante, esta supervivencia se ve afectada por diversos factores biológicos, psicosociales y económicos, lo que hace que difiera en las diferentes regiones del mundo.

Derivado de lo anterior, se planteó como objetivo general determinar la supervivencia a cinco años de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de acuerdo con el tratamiento prescrito en dos hospitales de Oaxaca.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, observacional y analítico, en el que se utilizaron como universo los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, usuarios del Hospital Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca, y del Hospital de la Niñez Oaxaqueña Dr. Guillermo Zárate Mijangos. Se realizó un muestreo no probabilístico, en el periodo de estudio de enero de 2010 a diciembre de 2015. Los criterios de inclusión fueron: expedientes de pacientes con leucemia linfoblástica aguda en cita de primera vez, menores de 18 años, ambos géneros, originarios de Oaxaca, con citogenética e inmunofenotipo compatible con leucemia linfoblástica y que hubieran sido atendidos en cualquiera de los dos hospitales mencionados. Las variables incluidas fueron: biológicas, sociodemográficas, comorbilidades, causa de muerte, pronóstico (riesgo habitual o alto), tipo de leucemia linfoblástica aguda (B, T y bifenotipo), alteraciones cromosómicas (numéricas y estructurales), evolución terapéutica (recaída, remisión o ambas), tratamiento prescrito (protocolo nacional, protocolo St. Jude Total XV, protocolo IDA-FLAG, St. Jude XIIIb modificado, New York 2 o sin protocolo de tratamiento) y supervivencia de los pacientes a cinco años. Los protocolos prescritos para los pacientes con recaídas fueron el New York 2 y el IDA-FLAG y en los pacientes sin recaídas, el protocolo St. Jude y el protocolo nacional.

En relación con el pronóstico de los pacientes, el riesgo fue ponderado como habitual o alto previamente en cada expediente, éste se realizó con base en factores como la edad, la cuenta inicial de leucocitos, la infiltración a órganos santuario, el tipo y subtipo de leucemia linfoblástica aguda y la alteración cromosómica (numérica o estructural) presentada.

Se utilizó el programa SPSS V22 para el análisis de estadística descriptiva; para las variables

cuantitativas se obtuvieron: medidas de tendencia central y de dispersión y para las variables cualitativas, medidas de frecuencia. En la estadística inferencial se obtuvo χ^2 , razón de momios, así como cálculo y trazo de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se revisaron 148 expedientes, de los que sólo 135 cumplieron los criterios de inclusión. Del total de pacientes, 21 abandonaron el tratamiento y según lo que refiere la bibliografía, los pacientes sin tratamiento tienen baja esperanza de vida y supervivencia menor a cinco años, por lo que se consideran con supervivencia menor a cinco años y con estado actual de muerte.

De los casos considerados para el estudio, 133 pertenecieron al Hospital de la Niñez Oaxaqueña y el resto al Hospital Regional Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca.

En el primer año ocurrió 12.6% de los casos; a la mitad del periodo estaba 34% de los casos y en la segunda mitad se diagnosticó 66%. Lo anterior muestra aumento en la tendencia de casos por año de estudio, con incremento de 22.5 casos por año aproximadamente.

La edad promedio de los pacientes fue de 8 ± 4.52 años (var. 20.44, límites: 1-17 años). El 54.8% ($n = 74$) eran mujeres, no se encontró diferencia estadísticamente significativa de la edad respecto al sexo ($p \geq 0.05$). De acuerdo con el intervalo de edad, los menores de cinco años representaron 28.1% de los casos (65.7% mujeres-34.2% hombres); de 5 a 9 años: 34.8% (53.1% mujeres-46.8% hombres); de 10 a 14 años: 25.2% (55.8% mujeres-44.1% hombres) y los mayores de 15 años: 11.9% (31.2% mujeres-68.7% hombres). El intervalo de edad más frecuente fue el de 5 a 9 años, y en relación con el sexo, en el grupo de los menores de cinco años, el sexo femenino predominó.

Según el tipo de leucemia linfoblástica aguda, 91.8% (n = 124) fue tipo B, 5.1% (n = 7) tipo T y 2.9% (n = 4) se catalogó como bifenotipo. El estado de Oaxaca tiene ocho regiones y la incidencia y distribución de los diferentes tipos de leucemia linfoblástica aguda (LLA por región geográfica fueron: Valles Centrales 34% (89% LLA-B, 7% LLA-T, 4% bifenotipo), Costa 18.5% (92% LLA-B, 4% LLA-T, 4% bifenotipo), Istmo 14% (100% LLA-B), Mixteca 14% (100% LLA-B), Papaloapan 8.8% (83% LLA-B, 8% LLA-T, 8% bifenotipo), Sierra Sur 8.1% (82% LLA-B, 18% LLA-T), Sierra Norte 1.4% (100% LLA-B) y Cañada 0.7% (100% LLA-B).

El **Cuadro 1** muestra los diferentes tipos de alteración cromosómica en la leucemia linfoblástica aguda por región del estado y por tipo de leucemia. Sólo 20% (n = 27) mostró alteraciones cromosómicas, de las que las de tipo estructural (translocaciones) representaron 55.5% (n = 15); las demás fueron de tipo numérico.

Las alteraciones estructurales encontradas asociadas con leucemia linfoblástica aguda fueron

principalmente las translocaciones: t(9:22), t(1:19), t(12:21) y t(6:11). En el caso de las numéricas, fueron hipoploidías, hiperploidías y diploidías.

Las alteraciones cromosómicas identificadas se manifestaron principalmente en las regiones de Valles Centrales (37%), Costa (19%), así como Istmo y la Sierra Sur (15%). El área de la Cañada fue la única región que no tuvo pacientes con alteraciones cromosómicas.

Con base en las alteraciones cromosómicas mostradas por región, los pacientes de la Sierra Norte tuvieron la mayor proporción con 50% (n = 1/2), seguidos de la Sierra Sur con 36% (n = 4/11).

De acuerdo con el tipo de leucemia linfoblástica aguda, la leucemia con bifenotipo no mostró alteraciones cromosómicas y la tipo T sólo tuvo alteraciones de tipo numérico en 14% de los casos (n = 1). El tipo B tuvo el mayor número de alteraciones numéricas y estructurales.

Cuadro 1. Distribución de las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales de leucemia linfoblástica aguda por región del estado

Regiones	t(9:22), Núm. (%)	t(1:19) Núm. (%)	t(12:21) Núm. (%)	t(6:11) Núm. (%)	Hipoploidía Núm. (%)	Hiperploidía Núm. (%) -	Diploidía Núm. (%)	Ninguna ploidía Núm. (%)
LLA-B	5 (4)	5 (4)	2 (1.6)	3 (2.4)	1 (0.8)	8 (6.5)	2 (1.6)	98 (79.1)
LLA-T	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	6 (85.7)
Bifenotipo	0	0	0	0	0	0	0	4 (100)
Cañada	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)
Costa	1 (4)	1 (4)	0	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0	20 (80)
Istmo	0	2 (10.5)	0	0	0	2 (10.5)	0	15 (79)
Mixteca	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	17 (89.4)
Papaloapan	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	11 (91.7)
Sierra Norte	1 (50)	0	0	0	0	0	0	1 (50)
Sierra Sur	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	1 (9.1)	7 (63.6)
Valles Centrales	2 (4.3)	2 (4.3)	1 (2.2)	0	0	4 (8.7)	1 (2.2)	36 (78.3)
Total	5 (67.4)	5 (18.8)	2 (7.5)	3 (18.4)	2 (13.1)	8 (31.5)	2 (11.3)	108 (80)

LLA: leucemia linfoblástica aguda.

De acuerdo con los criterios de morfología celular de la clasificación FAB, se encontró leucemia linfoblástica aguda tipo L1 en 75.6% (n = 102) de los casos, tipo L2 en 23% (n = 31) y tipo L3 en 1.5% (n = 2).

Las enfermedades concomitantes más frecuentes fueron síndrome de Down, neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Bloom. El 86.6% (n = 117) de las leucemias linfoblásticas agudas no tuvo afecciones concomitantes. Las tipo B mostraron padecimientos asociados en 13.7% (n = 17).

El 70.40% (n = 95) de los casos se catalogaron de mal pronóstico, principalmente de tipo B (n = 84/95), lo anterior se estableció con base en las características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico.

Los tratamientos administrados fueron: protocolo nacional (126/135, principalmente contra el tipo B), protocolo St. Jude Total XV (3/135, contra el tipo B), New York 2 (1/135, contra bifenotipo), protocolo IDA-FLAG (1/135, contra el tipo B) y St. Jude XIIIb modificado (2/135, contra el tipo B); dos pacientes (1.4%) no recibieron quimioterapia.

La supervivencia global de los pacientes fue de 63% (n = 85). El 20% de los pacientes falleció, las causas de muerte más frecuentes fueron de tipo infeccioso (51.8%), seguidas por afecciones cardiacas (14.8%), pulmonares (7.4%) y otras causas (25.8%). No hubo otras neoplasias asociadas con la leucemia linfoblástica aguda en sus diferentes tipos.

En relación con la existencia de recaídas o remisión de la enfermedad en los diferentes tipos de leucemia linfoblástica aguda, se encontró que la remisión de la enfermedad fue 3.6 veces más probable en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tipos B y T que en la bifenotipo; sin

embargo, no se encontró significación estadística ($p \geq 0.05$). **Cuadro 2**

La supervivencia a cinco años en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tipo B en relación con el sexo fue mayor en las mujeres al mostrar supervivencia global de 69.1% en comparación con 55.3% del sexo masculino. En caso del tipo T, también se evidenció mayor supervivencia global en el sexo femenino con 75% respecto a 66.6% del masculino.

Se encontró que la supervivencia global disminuyó al incrementar el intervalo de edad en el caso de la leucemia linfoblástica aguda tipo B. Asimismo, en la leucemia linfoblástica aguda tipo T hubo mayor supervivencia en los menores de cinco años. A cinco años de diagnóstico, se encontró supervivencia de 63% (n = 85).

Respecto al tipo de tratamiento administrado, el protocolo nacional se prescribió a 126 pacientes, que mostró 2.25 veces más probabilidad de causar supervivencia global a cinco años que otro tipo de tratamiento, sin significación estadística (OR = 2.25, IC 0.45-11.86, χ^2 1.42, $p \geq 0.05$).

Los pacientes que recibieron el tratamiento de St. Jude XIIIb modificado no sufrieron recaídas y tuvieron supervivencia global de 100%; sin embargo, sólo dos pacientes recibieron este esquema. Con los tratamientos New York 2 y protocolo IDA-FLAG se observaron recaídas y la supervivencia a cinco años más baja respecto a los demás tratamientos. La supervivencia de los pacientes depende de la administración de tratamiento y del tipo de éste, toda vez que los pacientes sin tratamiento no tuvieron supervivencia mayor a cinco años.

Respecto a las alteraciones cromosómicas estructurales, en el **Cuadro 3** se muestra que tienen mejor supervivencia los pacientes con

Cuadro 2. Asociación de recaída o remisión en los diferentes tipos de leucemia linfoblástica aguda

	OR	IC	χ^2	p*
LLA-B				
Recaída	1.41	0.317-8.685	0.25	0.619
Remisión	3.65	0.566-39.365	2.58	0.108
Sin recaída o remisión	1.43	0.274-14.346	0.20	0.653
LLA-T				
Recaída	0.30	0.006-2.674	1.29	0.256
Remisión	3.65	0.566-39.365	2.58	0.108
Sin recaída o remisión	0.52	0.010-4.579	0.36	0.547
LLA bifenotipo				
Recaída	1.97	0.138-27.971	0.47	0.495
Remisión	0.44	0.008-5.759	0.50	0.479
Sin recaída o remisión	0.52	0.010-4.579	0.36	0.547

LLA: leucemia linfoblástica aguda; OR: razón de momios.

* $p \leq 0.05$ para el estadístico de prueba de χ^2 .

Cuadro 3. Recaídas o remisión de la leucemia linfoblástica aguda y supervivencia a cinco años por tipo de tratamiento administrado, alteración cromosómica o tipo de leucemia linfoblástica aguda

	Recaída Núm. (%)	Remisión completa Núm. (%)	Sin recaída o remisión completa Núm. (%)	Supervivencia a cinco años Núm. (%)
Protocolo nacional (n = 126)	43 (34.1)	53 (42)	30 (23.8)	81 (64.2)
Protocolo St. Jude Total XV (n = 3)	1 (33.3)	2 (66.6)	0	2 (66.6)
Protocolo New York 2 (n = 1)	1 (100)	0	0	0
Protocolo IDA-FLAG (n = 1)	1 (100)	0	0	0
Protocolo St. Jude XIIIb modificado (n = 2)	0	2 (100)	0	2 (100)
Sin protocolo (n = 2)	0	0	2 (100)	0
t(9:22) (n = 5)	1 (20)	2 (40)	2 (40)	3 (60)
t(1:19) (n = 5)	2 (40)	2 (40)	1 (20)	4 (80)
t(12:21) (n = 2)	1 (50)	0	1 (50)	2 (100)
t(6:11) (n = 3)	0	2 (66.6)	1 (33.3)	2 (66.6)
Hipoploidía (n = 2)	1 (50)	1 (50)	0	2 (100)
Hiperploidía (n = 8)	3 (37.5)	2 (25)	3 (37.5)	5 (62.5)
Diploide (n = 2)	0	2 (100)	0	2 (100)
Ninguna (n = 108)	38 (35.1)	46 (42.5)	24 (22.2)	65 (60.1)
LLA-B (n = 124)	43 (34.6)	51 (41.1)	30 (24.1)	78 (62.9)
LLA-T (n = 7)	1 (14.2)	5 (71.4)	1 (14.2)	5 (71.4)
Bifenotipo (n = 4)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	2 (50)

LLA: leucemia linfoblástica aguda; t: translocación.

translocación t(12:21) seguida por la t(1:19). En el caso de las alteraciones numéricas, las de mejor supervivencia (100%) fueron las hipoploidías y las diploidías. En las leucemias linfoblásticas agudas sin alteración cromosómica, la supervivencia a cinco años fue de 60.1%. La leucemia linfoblástica aguda tipo T tuvo mayor supervivencia que la tipo B con 71.4%, independientemente del tipo de tratamiento. La **Figura 1** muestra la curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los tratamientos prescritos,

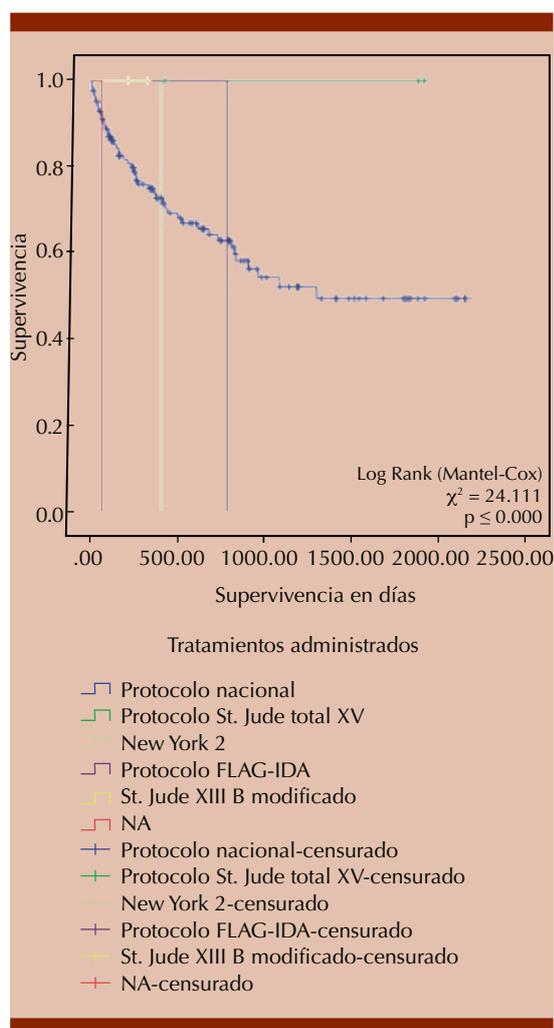


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia de leucemia linfoblástica aguda por tipo de translocación.

donde se observa que la tasa de mayor supervivencia fue la del protocolo nacional ($n = 126$; $\chi^2 = 24.11$, $p \leq 0.05$).

DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda tipo L1, según los criterios de morfología celular de la clasificación FAB, en nuestro estudio representó 75.6%, semejante al 70-85% reportado por la bibliografía.³ Las alteraciones cromosómicas representaron sólo 20%, menor al 46% reportado por Calderón-Pizaña, las alteraciones estructurales representan 55%.^{8,9}

La existencia de translocaciones es de 11.1%, menor al 20% reportado por Calderón-Pizaña. Las de mayor frecuencia encontradas en este estudio fueron la t(9:22) y la t(1:19), principalmente en la región Valles Centrales, que se consideran de mal pronóstico.¹⁰⁻¹² El porcentaje de manifestación fue semejante al 4% reportado para t(9:22) y menor para t(1:19), que se manifiesta en 5 a 6%, según Layton-Tovar.³

La supervivencia global observada (46.1%) fue menor comparada con la supervivencia reportada en Estados Unidos (90%) por Inaba,² lo anterior podría deberse al alto índice de leucemias de alto riesgo reportadas clínicamente y por medio de exámenes de laboratorio (70.3%). Aunado a lo anterior, en países industrializados se observa que la población latina tiene peor supervivencia que la raza blanca, asiática y negra.¹³⁻¹⁷

El abandono observado (21 casos) es un factor que incide negativamente en nuestra población comparado con la existencia de translocaciones de las que no se observó efecto negativo en la supervivencia porque la mayoría de los pacientes continúan vivos. En caso de translocación t(9:22) se prescribe imatinib como parte del régimen terapéutico.

El género femenino fue superior al masculino, contrario a lo reportado en estudios similares dentro del país.¹⁸⁻²² El pico de manifestación de la población de este estudio fue de 5 a 9 años con 47 casos (34.8%), similar a lo reportado en todo el mundo.²³⁻²⁹

La supervivencia global a cinco años es mayor en mujeres con los tipos B y T, semejante a lo reportado por Layton-Tovar, quien indica que se debe a la aparición de trastornos hormonales (testiculares), lo que se traduce en mayor riesgo de recaídas.³

La supervivencia global por año fue similar en los grupos de tratamiento; no obstante, en 2011 se observó una caída abrupta de la supervivencia en el primer año de tratamiento, en virtud del cambio a medicamentos genéricos en el Hospital de la Niñez Oaxaqueña y reemplazo del personal de enfermería ya capacitado.

Por indicación de las autoridades sanitarias nacionales, los protocolos de tratamiento predominantemente prescritos fueron los denominados nacionales, dejando con menor oportunidad de casos al resto de los protocolos, como el St. Jude Total XV, St. Jude XIIIb y los administrados para tratar recaídas, como el IDA-FLAG y New York 2.

La región con más casos de leucemia fue Valles Centrales, es posible que a esto contribuya la orografía desfavorable de Oaxaca y, por ende, se tenga migración a otros estados, como Puebla, Guerrero, Veracruz y la Ciudad de México.

La supervivencia de los pacientes se alarga como resultado de los diferentes tratamientos administrados, lo que se evidencia al mostrar diferencia significativa entre ellos ($p \leq 0.05$). La supervivencia observada fue mejor en el grupo tratado con el protocolo St. Jude XIIIb modificado; no obstante, se trató un número muy reducido de

casos (dos), por lo que no es comparable con los tratados con el protocolo nacional contra leucemias vigente en ese momento con un total de pacientes de 126/135. Sin embargo, puede observarse que la toxicidad de los protocolos de St. Jude (incluido el Total XV) es tolerable hasta el momento por nuestra población.

La población pediátrica con leucemia se manifiesta de manera diferente, comparado a lo reportado en la bibliografía mundial; en el estado de Oaxaca se encuentran más casos de leucemias de mal pronóstico. Asimismo, se observó que el cambio a medicamentos genéricos en 2011 repercutió en menor supervivencia con los protocolos administrados en comparación con los otros años, por lo que se concluye que los protocolos prescritos (protocolo nacional, Total XV y St. Jude XIIIb) son adecuados para el tratamiento de la población pediátrica oaxaqueña, y que inciden en la supervivencia global otros factores, como el tipo de medicamento administrado. También se concluye que no hay menor supervivencia con la existencia de translocaciones que se consideran de mal pronóstico con los tratamientos prescritos.

REFERENCIAS

1. Jaime P, et al. Hematología, la sangre y sus enfermedades. 2ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2009;291.
2. Inaba H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013;381(9881):1943-1955.
3. Layton-Tovar. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. *Rev Med Inv* 2015;3(1):85-91.
4. Ortega SM, et al. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex* 2007;23(1):26-33.
5. Douer DM. Novel treatment in acute lymphocytic leukemia. *Adv Hematol* 2014;12(4):19-22.
6. Hunger SP, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373(16):1541-52.
7. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(4):655-74.
8. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadística a propósito del día mundial contra el cáncer. Aguascalientes, México; 2016.

9. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica Diagnóstico oportuno de la Leucemia Aguda en pediatría en primer y segundo nivel de atención. México, CENETEC; 2017
10. Chiaretti S, et al. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6(1):e2014073.
11. Cuccaro A, et al. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6(1):1-14.
12. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Tratado de pediatría*. 18ª ed. Barcelona: Elsevier, 2008.
13. Secretaría de Salud. Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica. Guía clínica y Esquema de Tratamiento. México: INSP, 2012:1-31.
14. Verduzco-Rodríguez L, Verduzco-Aguirre HC, López-Ariza B. Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños. *Rev Hematol Mex* 2012;13(4):172-76.
15. Advani AS, et al. Highlights in acute lymphoblastic leukemia from the 2013 American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. *Adv Hematol* 2014;12(6):7-12.
16. Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasm and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-05.
17. Cotran R, et al. *Patología estructural y funcional*. 8ª ed. España: Elsevier; 2010.
18. Villasís Keever MA. JAGENBR. Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2012;69:175-188.
19. Pui CH, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there. *Blood* 2012;120(6):1165-1174.
20. Winter SS. Pediatric acute leukemia therapies informed by molecular analysis of high-risk disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:366-373.
21. Rives S y col. Leucemia linfoblástica aguda T pediátrica: Análisis de supervivencia y factores pronósticos en 4 protocolos consecutivos del grupo cooperativo multicéntrico SHOP. *Med Clin* 2012;139(4):141-149.
22. Cooper SL, et al. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clin North Am* 2015;62(1):61-73.
23. Diller L. Adult primary care after childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2011;365:1417-24.
24. Passaro D, et al. CXCR4 is required for leukemia - initiating cell activity in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2015;27(6):769-779.
25. Vargas-Vallejo M y col. Alteraciones citogenéticas en niños con leucemia aguda linfoblástica en Tabasco. *Salud en Tabasco* 2011;17(1):22-29.
26. Atienza AL. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral* 2012;16(6):453-462.
27. García BM y col. Leucemia en la infancia, signos de alerta. *An Pediatr Contin* 2012;10(1):1-7.
28. Mullighan C. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;1:389-396.
29. Calderón-Pizaña D y col. Identificación de marcadores cromosómicos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Hosp Jua Mex* 2012;79(4):243-251.