

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“SOBREVIDA GLOBAL Y LIBRE DE EVENTOS
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MENORES DE 12 AÑOS
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA -LLA-”**

Estudio descriptivo de pacientes que consultaron la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica -UNOP-, Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil Juan Pablo II, 1 de enero 2004 al 1 de enero 2005

abril – mayo 2011

**Ana Gabriela Sosa Palencia
Fredy Alejandro Gómez Quiroa
Laura Haydee García-Salas Lémus
Ingrid Roxana Castañeda Vásquez**

Médico y Cirujano

Guatemala, julio de 2011

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Los estudiantes:

Ana Gabriela Sosa Palencia	200417900
Fredy Alejandro Gómez Quiroa	200417902
Laura Haydee García-Salas Lémus	200417919
Ingrid Roxana Castañeda Vásquez	200510056

han cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**“SOBREVIDA GLOBAL Y LIBRE DE EVENTOS
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MENORES DE 12 AÑOS
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA -LLA-“**


Estudio descriptivo de pacientes que consultaron a la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica -UNOP-, Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil Juan Pablo II, 1 de enero 2004 a 1 de enero 2005


abril - mayo 2011

Trabajo asesorado por el Dr. Federico Guillermo Antillón Klussmann y revisado por el Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, catorce de julio del dos mil once.


DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO



El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que los estudiantes:

Ana Gabriela Sosa Palencia	200417900
Fredy Alejandro Gómez Quiroa	200417902
Laura Haydee García-Salas Lémus	200417919
Ingrid Roxana Castañeda Vásquez	200510056

han presentado el trabajo de graduación titulado:

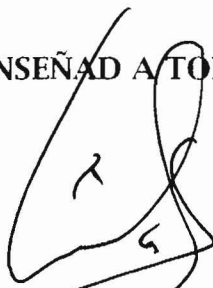
**“SOBREVIDA GLOBAL Y LIBRE DE EVENTOS
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MENORES DE 12 AÑOS
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA -LLA-“**

Estudio descriptivo de pacientes que consultaron a la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica -UNOP-, Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil Juan Pablo II, 1 de enero 2004 a 1 de enero 2005

abril - mayo 2011

El cual ha sido revisado y corregido por el Profesor de la Unidad de Trabajos de Graduación -UTG- Dr. César Oswaldo García García y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se les autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el catorce de julio del dos mil once.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



**Dr. Edgar Rodolfo de León Barillas
Coordinador**

Guatemala, 14 de julio del 2011

Doctor
Edgar Rodolfo de León Barillas
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. de León Barillas:

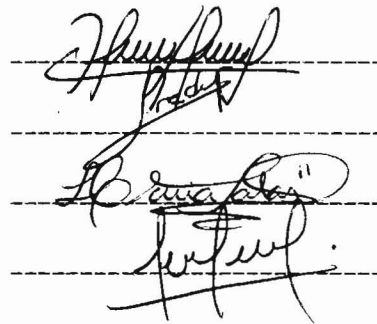
Le informo que los estudiantes abajo firmantes:

Ana Gabriela Sosa Palencia

Fredy Alejandro Gómez Quiroa

Laura Haydee García-Salas Lémus

Ingrid Roxana Castañeda Vásquez



Presentaron el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

**"SOBREVIDA GLOBAL Y LIBRE DE EVENTOS
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MENORES DE 12 AÑOS
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA -LLA-"**

**Estudio descriptivo de pacientes que consultaron a la Unidad
Nacional de Oncología Pediátrica -UNOP-, Hospital General
de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad
Social -IGSS-, Hospital General San Juan de Dios y Hospital
Infantil Juan Pablo II, 1 de enero 2004 a 1 de enero 2005**

abril - mayo 2011

Del cual como asesor y revisor nos responsabilizamos por la metodología,
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y
de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.



Asesor
Firma y sello



Revisor
Firma y sello
Reg. de personal 960540

Dr. Federico G. Antillon X.
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado No. 6247

Dr. Rony Enrique Ríos Gu.
Médico y Cirujano,
Colegiado No. 6400

RESUMEN

Objetivo: Determinar la sobrevida global y sobrevida libre de eventos de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años, a los 5 años de su diagnóstico y tratamiento de Leucemia linfoblástica aguda, del 1 de enero del 2004 al 1 de enero de 2005, en cuatro hospitales de referencia Nacional. **Metodología:** Estudio descriptivo en el cual se identificó la sobrevida global, sobrevida libre de eventos y por grupo de riesgo, por medio del método de Kaplan Meier; distribución por edad, sexo, procedencia de 89 pacientes y los esquemas terapéuticos utilizados. **Resultados:** El departamento de Guatemala tuvo mayor incidencia de casos de Leucemia linfoblástica aguda con 32.58%, la población de 5 a 9 años fue la más afectada con 48.31% y el sexo masculino tuvo mayor incidencia con 51.68%. Se determinó sobrevida global de 71% a los 60 meses, el tiempo promedio de sobrevida fue 49.57 meses. La sobrevida libre de eventos fue de 51%. Para el grupo de bajo riesgo la sobrevida fue de 96% a los 60 meses, el tiempo promedio de sobrevida global fue 59.20 meses; para el grupo de alto riesgo la sobrevida global fue de 48% a los 60 meses y el tiempo promedio de sobrevida fue 39.73 meses. **Conclusiones:** El mayor porcentaje de los pacientes se encuentra en la capital, la población masculina fue la más afectada, quienes se encuentran entre las edades de 5 a 9 años. Los pacientes con bajo riesgo al diagnóstico tienen una mejor sobrevida que los de alto riesgo.

Palabras Clave: Leucemia, sobrevida, tratamiento.

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Objetivos	5
3. Marco teórico	7
3.1 Contextualización del área de estudio	7
3.1.1 Unidad Nacional de Oncología Pediátrica	7
3.1.2 Instituto Guatemalteco de Seguridad Social	7
3.1.3 Hospital General San Juan de Dios	8
3.1.4 Hospital Infantil Juan Pablo II	8
3.2 Definición de sobrevida	9
3.3 Análisis de sobrevida	9
3.3.1 Tipos de censura	10
3.3.2 Metodología estadística	11
3.4 Método estadístico Kaplan-Meier	12
3.5 Definición Leucemia Linfoblástica Aguda	13
3.5.1 Definición	13
3.5.2 Epidemiología	13
3.5.3 Factores predisponentes	14
3.5.4 Clasificación	14
3.5.5 Presentación clínica	15
3.5.6 Diagnóstico	15
3.5.7 Diagnóstico diferencial	16
3.5.8 Factores pronóstico	16
3.5.9 Clasificación de la Leucemia Linfoblástica Aguda según grupo de riesgo	21
3.5.10 Tratamiento	22
3.5.11 Leucemia Linfoblástica Aguda de células T	28
3.5.12 Recaída de la Leucemia Linfoblástica Aguda	29
4 . Metodología	31
4.1 Tipo de investigación	31
4.2 Unidad de análisis	31
4.2.1 Unidad primaria	31
4.2.2 Unidad de análisis	31
4.2.3 Unidad de información	31
4.3 Población	31
4.3.1 Población o universo	31
4.3.2 Marco muestral	32
4.3.3 Muestra	32
4.4 Selección de los sujetos a estudio	32
5.4.1 Criterios de inclusión	32
5.4.2 Criterios de exclusión	33
4.5 Definición y operacionalización de las variables	34
4.5.1 Variable dependiente	34
4.5.2 Variable independiente	36
4.6 Técnica, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos	39
4.6.1 Técnica	39

4.6.2 Procedimiento	39
4.6.3 Instrumento	39
4.7 Procesamiento y análisis de datos	40
4.7.1 Procesamiento	40
4.7.2 Análisis	41
4.8 Alcances y límites de la investigación	42
4.8.1 Alcances	42
4.8.2 Límites	43
4.9 Aspectos éticos de la investigación	43
5. Resultados	45
5.1 Incidencia	45
5.2 Sobrevida	48
5.3 Protocolos de tratamiento utilizados	50
6. Discusión	51
6.1 Generalidades del estudio	51
6.2 Incidencia	51
6.3 Sobrevida	52
6.4 Protocolos de tratamiento utilizados	55
7. Conclusiones	59
8. Recomendaciones	61
8.1 Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala	61
8.2 A las Instituciones donde se realizó la investigación	61
8.3 A la Unidad de trabajos de graduación	61
8.4 Médicos y estudiantes de medicina general	61
8.5 A la población en general	61
9. Aportes	63
9.1 A las instituciones de salud pública, privadas y del seguro social	63
9.2 A la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC	63
10. Referencias Bibliográficas	65
11. Anexos	71

1. INTRODUCCIÓN

La Leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia maligna caracterizada por una alteración citogenética que ocasiona la proliferación anormal monoclonal de células precursoras de la serie linfóide y que infiltra más de 25% de la médula ósea. Es la neoplasia maligna más frecuente en los niños y representa 25% de todos los tipos de cáncer en éstos y aproximadamente 75% de todos los casos de leucemia en la infancia (1,2). La incidencia es de 3-4 casos por cien mil niños en EE.UU. encontrándose datos similares en países latinoamericanos como por ejemplo Colombia.(3) En México la LLA ocupa el séptimo lugar en cuanto a mortalidad en niños de uno a cuatro años de edad, con una tasa de 3.2/100 000 habitantes, y en los niños de 5 a 14 años es la segunda causa de muerte.(4)

La supervivencia en los niños con cáncer ha mejorado significativamente en los últimos años. Los grandes avances en el éxito de su tratamiento comprenden un periodo de 50 años durante el cual ha dejado de ser una condición uniformemente fatal para constituirse en una enfermedad con una tasa de curación que sobrepasa el 80% (5,6).

Según datos del país en un estudio realizado con pacientes del Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios, la supervivencia global del cáncer pediátrico para 1995 era menor del 20%, para el 2010, aumentó a 70%.(7) Una investigación realizada en el departamento de pediatría en el Hospital General San Juan de Dios en el periodo de 1985 a 1991 con pacientes con LLA, reportó que el 45% de los pacientes fallecieron en el periodo de estudio; con un promedio de sobrevida de 20.8 meses.(8) Actualmente, en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) la sobrevida global de pacientes diagnosticados con LLA de bajo riesgo, a los 3 años y medio de realizado el diagnóstico es del 90%, para los de riesgo intermedio es del 70% y para los de riesgo alto es del 50%.¹

El objetivo general de este estudio descriptivo fue determinar la sobrevida global y libre de eventos de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años, a los 5 años de su diagnóstico y tratamiento de Leucemia linfoblástica aguda, sin tratamiento previo, del 1 de enero del 2004 al 1 de enero de 2005, en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica

¹ Dr. Federico Antillón, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (comunicación personal, 22 de febrero de 2,011.

(UNOP), Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), Hospital General San Juan de Dios (HGSJD) y Hospital Infantil Juan Pablo II. Además, identificar la distribución por edad, sexo y lugar de procedencia de los pacientes; los esquemas terapéuticos utilizados en los cuatro hospitales en estudio y la sobrevida según grupo de riesgo al que pertenezca el paciente.

Como metodología se realizó una revisión de los registros clínicos, donde se tomaron las variables: Sexo, edad, procedencia, sobrevida global, sobrevida libre de eventos, sobrevida por grupo de riesgo y esquemas terapéuticos, los cuales se analizaron por medio de medidas de tendencia central para determinar su distribución. Se utilizó el software Excel y Epi info para realizar un análisis de la supervivencia de estos pacientes. Con lo que se obtuvo los siguientes resultados: Se estimó que en la población mayor de 1 a menor de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, el departamento de Guatemala tiene la mayor incidencia de casos con 32.58%, la población de 5 a 9 años fue la más afectada encontrándose un 48.31% y el sexo masculino tuvo la mayor incidencia con 51.68%. Utilizando el método de Kaplan Meier, se calculó la sobrevida global de los pacientes, siendo esta de 71% a los 60 meses teniendo como promedio de tiempo de sobrevida 49.57 meses y la sobrevida libre de eventos la cual fue de 51%. Los pacientes de bajo riesgo tuvieron una sobrevida de 96% a los 60 meses, teniendo como promedio de tiempo de sobrevida 59.20 meses, y para el grupo de alto riesgo, la sobrevida fue del 48% a los 60 meses, teniendo como promedio de tiempo de sobrevida 39.73 meses,

Se concluyó que, el mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda se encuentra concentrado en la capital, debido a que es allí donde se encuentran los principales hospitales de referencia a nivel nacional, siendo la población masculina la más afectada y los que se encuentran entre las edades comprendidas entre los 5 y 9 años. Se estableció que los pacientes con bajo riesgo al diagnóstico tienen una mejor sobrevida que los pacientes de alto riesgo y se determinó la sobrevida en meses. Se recomendó que debe adoptarse acciones para la temprana detección de estos casos, ya que influye en la sobrevida, el estado en el que se encuentre el paciente al momento del diagnóstico. Y con esto lograr una mejora significativa en su calidad de vida, siendo la Leucemia linfoblástica aguda una de las principales enfermedades hematológicas de la infancia de las cuales un gran porcentaje puede ser curada.

Se agradece la colaboración al personal de las instituciones donde fue realizada la investigación, a las instituciones las cuales abrieron sus puertas para realizar dicha investigación, a los asesores y revisores por el tiempo dedicado al estudio.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

Determinar la sobrevida global y sobrevida libre de eventos de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años, a los 5 años de su diagnóstico y tratamiento de Leucemia linfoblástica aguda, del 1 de enero del 2004 al 1 de enero de 2005, en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), Hospital General San Juan de Dios (HGSJD) y Hospital Infantil Juan Pablo II.

2.2 Objetivos específicos:

2.2.1 Identificar la edad, sexo y lugar de procedencia de mayor incidencia, de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años, diagnosticados con Leucemia linfoblástica aguda.

2.2.2 Identificar los esquemas terapéuticos específicos utilizados en los cuatro hospitales de estudio.

2.2.3 Determinar la sobrevida global de los pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda según grupo de riesgo al que pertenecen.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Contextualización del área de estudio

Las áreas de estudio donde se llevó a cabo el trabajo de tesis titulado: Sobrevida de pacientes mayores de 1 a menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, a los 5 años de su diagnóstico y tratamiento son: la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica; el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social; el Hospital General San Juan de Dios y el Hospital Infantil Juan Pablo II, en dichos hospitales se diagnostica y brinda tratamiento y seguimiento a los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda.

3.1.1 Unidad Nacional de Oncología Pediátrica

Esta institución se encuentra ubicada en la 9ª. Av. 8-00 z.11, ciudad de Guatemala; gracias al acceso a tecnología médica de última generación y a protocolos de tratamiento utilizados a nivel internacional, cuenta con: cuidados intensivos, manejo de infecciones, exámenes de laboratorio, farmacia, orientación nutricional, atención psicosocial, cuidados paliativos, apoyo espiritual, programa juego hospitalario, educación a padres y pacientes, transporte y albergue. La UNOP fue fundada por un grupo de voluntarias: FARES Familias Abriendo Rumbos de Esperanza y Salud. (9)

3.1.2 Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

El Hospital General de Enfermedades se encuentra ubicado en la 9ª. C. 7-55 Z.9. Pertenece al conjunto de servicios hospitalarios del seguro social de Guatemala, en donde se encuentra el departamento de Hemato-oncología, ubicado en el 4to nivel. Este cuenta con 6 camas en área general y 2 en aislamiento. Cuando la cantidad de pacientes excede, se encuentran huéspedes en el área de Encamamiento 4 y Neurología. En esta institución

se brinda atención a los hijos de los trabajadores afiliados a esta institución, donde se da tratamiento y seguimiento a estos pacientes.²

3.1.3 Hospital General San Juan de Dios

Esta institución se encuentra Ubicada en la 1ra avenida 10-50 zona 1. Cuenta con un departamento de Pediatría donde se le brinda atención al paciente pediátrico y otros programas como el de espina bífida, clínica del adolescente, control de vacunas, entre otros. El departamento de Hemato-oncología, cuenta con espacio para 20 pacientes, y sala para realizar procedimientos de quimioterapia intratecal, médulas óseas y frotos periféricos (10).

3.1.4 Hospital Infantil Juan Pablo II:

Esta institución se encuentra ubicada en la 12 calle final 1-96 Z.3 de Mixco, colonia El Rosario, ciudad de Guatemala siendo este un hospital semi-privado. Presta los servicios de consulta externa y hospitalización en las áreas de pediatría general y especialidades médico-quirúrgicas pediátricas de: alergología, cardiología, cirugía, cirugía plástica y reconstructiva, dermatología, endocrinología, fisioterapia, gastroenterología, hematología, infectología, nefrología, neonatología, neumología, neurología, nutrición, odontología, oftalmología, otorrinolaringología, psicología, terapia del habla y estimulación temprana, traumatología y ortopedia, urología. Recientemente cuenta con área de maternidad y ginecología.

En el área de pediatría se encuentra el área de intensivo, unidad de cuidados intermedios, consulta externa y medicina pediátrica. En el departamento de medicina pediátrica, es en donde se ingresan los pacientes diagnosticados con Leucemia linfoblástica aguda, se les brinda tratamiento, se realizan además frotos periféricos y médulas óseas para el diagnóstico definitivo de estos pacientes y se les da seguimiento. (11)

² Dra. Seidy Monterroso, Hospital General de Enfermedades IGSS (comunicación personal), 23 de abril de 2011.

3.2 Sobrevida

3.2.1 Definición

La sobrevida es el periodo transcurrido desde el diagnóstico al fallecimiento. (12,13).

Se definió como sobrevida libre de eventos el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la recaída, la muerte o el abandono del tratamiento, (primer evento ocurrido), este último, en términos de un seguimiento de menos de cinco años a partir del diagnóstico. (14,15)

Se definió como sobrevida global el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el último control o la muerte. (último evento ocurrido) (14,15)

Actualmente se espera que el 70 % o más de los niños que padecen de LLA sobrevivan por 5 años o más y que la mayoría de ellos alcance la curación definitiva. El incremento de la sobrevida y las posibilidades reales de curación de los niños con LLA ha hecho que se preste más atención a los efectos a largo plazo de su tratamiento. (16)

3.3 Análisis de sobrevida

El análisis de sobrevida recoge un conjunto de técnicas estadísticas apropiadas para todos aquellos estudios de seguimiento que permiten estudiar la variable “tiempo hasta que ocurre un evento” y su dependencia de otras posibles variables explicatorias. En este caso la variable de interés es el tiempo hasta la aparición del fenómeno o suceso de interés, que podrá o no aparecer en el transcurso de este estudio, siendo además muy posible que se pierda algunos de los pacientes durante el seguimiento. El periodo de seguimiento de cada paciente puede ser desigual y en el final del mismo puede que ni siquiera se haya presentado el evento a estudio. En este tipo de estudios puede ocurrir que algún individuo lo abandone antes de que le ocurra el evento de interés, registrándose sólo información parcial (censura) sobre la variable de interés (tiempo de falla). (17,18)

Se denomina estudio de sobrevida porque en sus primeras aplicaciones, el suceso de interés era la muerte, aunque su uso puede extenderse al estudio de cualquier otro suceso no necesariamente negativo e incluso positivo, como podría ser el tiempo

transcurrido desde que una persona es operada hasta que recibe el alta médica. (18)

3.3.1 Tipos de censura

Debido a que la variable tiempo es una variable continua podría ser, en principio, estudiada mediante las técnicas de análisis de la varianza o los modelos de regresión. Hay sin embargo, dos dificultades importantes para este planteamiento. En primer lugar, en la mayor parte de los estudios citados la variable tiempo tiene una distribución asimétrica y existe una segunda dificultad que justifica un planteamiento específico para estas variables, y es que para observarlas se tiene que prolongar el estudio durante un periodo de tiempo suficientemente largo, en el cual suelen ocurrir pérdidas, que imposibilitan la observación del evento.(17,18,19,20)

Hay que tener en cuenta también que la variable es el tiempo hasta que ocurre un evento, y está definida por la duración del intervalo temporal entre los instantes en que empieza la observación y ocurre el evento. Cuando la observación no comienza en el mismo instante para todos los individuos, se denomina pérdida por la izquierda. (17)

Los siguientes tres tipos de censura (los más comunes) son clasificados como censura por la derecha, cuya característica es que el tiempo de censura observado es menor que el tiempo de falla, sólo que este último no es observado. (18)

Censura tipo I. En muchos estudios el investigador debe determinar un tiempo máximo de observación para que ocurra la falla en los individuos, por lo que aquellos a los cuales aún no les ocurría la falla al concluir el periodo de observación representan una censura.(18)

Censura tipo II. En este caso el investigador decide prolongar el periodo de observación hasta que ocurran k fallas de n posibles ($k < n$), registrando este último valor de falla para el resto de los individuos (censuras) que no observó. Una razón común para determinar el número de fallas a observar es la potencia que se requiere para el estudio. En estos dos casos, la censura está controlada por el investigador.(18)

Censura aleatoria. En este tipo de censura el investigador no tiene ningún control

sobre la misma. Las censuras pueden ocurrir porque el individuo abandona el estudio, muere por una causa que no es de interés o permanece vivo al término del mismo.(18)

3.3.2. Metodología estadística

En el análisis de sobrevivencia, el análisis de los datos puede ser realizado utilizando técnicas paramétricas y no paramétricas.(17)

Paramétricas: (las más frecuentes), distribución exponencial, distribución de weibull, distribución lognormal. No paramétricas: Kaplan-Meier, Logrank, Regresión de Cox.(17)

Los métodos estadísticos más utilizados son los no paramétricos. Así, las curvas de sobrevivencia por lo general se producen usando uno de dos métodos: el análisis actuarial o el método del límite de producto de Kaplan-Meier. (17)

El análisis actuarial da aproximaciones, debido a que agrupa los tiempos en intervalos. El método Kaplan-Meier calcula la sobrevivencia cada vez que un paciente muere, por lo que da proporciones exactas de sobrevivencia debido a que utiliza tiempos de sobrevivencia precisos. Antes de que se extendiera el uso de ordenadores, el método actuarial era más fácil de usar para un número muy grande de observaciones. El método actuarial implica dos premisas en los datos: la primera es que todos los abandonos durante un intervalo dado ocurren aleatoriamente durante dicho intervalo. Esta premisa es de escasa importancia cuando se analizan intervalos de tiempo cortos, sin embargo, puede haber un sesgo importante cuando los intervalos son grandes, si hay numerosos abandonos o si los abandonos no ocurren a mitad del intervalo. El método Kaplan-Meier supera estos problemas. La segunda premisa es que aunque la supervivencia en un tiempo dado depende de la supervivencia en todos los periodos previos, la probabilidad de la misma en un periodo de tiempo es independiente de la probabilidad de supervivencia en los demás periodos. El método de Kaplan-Meier se utiliza cuando se da seguimiento individual de los censurados y no censurados. (17,21)

3.4 Método de Kaplan-Meier

Uno de los métodos usados con más frecuencia en la literatura médica para estimar la sobrevida es el método de Kaplan-Meier. En su cálculo, no intervienen ni la media ni la desviación típica, etc. siendo por tanto no paramétrico. Del mismo modo, no hay ninguna limitación en cuanto a la forma de la distribución de los datos. (20,21,22,23,24)

El estimador de la curva de supervivencia propuesto por Kaplan y Meier se basa en el mismo principio que el actuarial: calcular la supervivencia como producto de probabilidades condicionadas, pero llevando la partición del tiempo de estudio en intervalos al caso extremo de considerar que cada intervalo contenga sólo la observación correspondiente a un individuo, sea ésta fallo o censura. Si los datos observados corresponden a los tiempos $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_n$, se considera la partición determinada por los intervalos $(t_{i-1}, t_i]$, al que pertenece el instante de tiempo t_i pero no el t_{i-1} y además el interior de estos intervalos está siempre libre de censuras, que sólo ocurrirán, en su caso, en un extremo. (20,21,22,23,24)

Si llegan n_i individuos con vida al intervalo, $(t_{i-1}, t_i]$, el estimador de la probabilidad de fallo en ese intervalo, condicionada a haber sobrevivido hasta entonces, será: (20,21,22,23,24)

$$q_i = \begin{cases} \frac{1}{n_i} & \text{si en } t_i \text{ se produce un fallo} \\ 0 & \text{si en } t_i \text{ se produce una censura} \end{cases}$$

Los intervalos que no contienen fallos no contribuyen a la construcción de $S(t)$, ya que para ellos la estimación de la probabilidad condicionada de sobrevida en el intervalo es igual a 1. (20,21,22,23,24)

La existencia de censuras sí influye en el número de individuos expuestos al riesgo de fallar al comienzo del intervalo siguiente, que se ve disminuido en una unidad.

Utilizaremos la siguiente notación: (20,21,22,23,24)

n_t : Número de individuos que llegan al comienzo del intervalo.

d_t : Número de fallecidos en el intervalo $(t, t+1]$.

p_t : Proporción de individuos que han sobrevivido al instante t

p_i es, por tanto, la probabilidad condicional de sobrevivir el

$$p_t = \frac{n_t - d_t}{n_t} = 1 - \frac{d_t}{n_t}$$

i-ésimo tiempo, habiendo sobrevivido hasta el (i-1)-ésimo (antes denotado por $i-1$ S).(20,21,22,23,24)

La probabilidad de supervivencia después del instante «ti» será:(20,21,22,23,24)

$$S(t_i) = p_1 \cdot p_2 \cdots p_i = \prod_{j=1}^i \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right) = S(t_{i-1}) \cdot \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right) = S(t_{i-1}) \cdot p_i$$

Cuando $t = 0$, $S(0) = 1$; es decir, todos los individuos comienzan vivos el estudio.(20,21,22,23,24)

Las estimaciones conseguidas con el método de las tablas de vida coincidirán con las estimaciones de Kaplan y Meier al aumentar el número de intervalos hacia infinito y reducir la longitud de los intervalos. Esta sería otra posibilidad para obtener el estimador de Kaplan-Meier, por eso diremos que el estimador de Kaplan-Meier es el caso límite del estimador por tablas de vida. La varianza del estimador está dada por la expresión: (20,21,22,23,24)

$$\text{var}[\hat{S}(t)] \approx [\hat{S}(t)]^2 \sum_{j=1}^r \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)} \text{ para } t \in [t_r, t_{r+1}).$$

Una vez estimada la función de supervivencia de la variable duración, ésta puede ser utilizada, mediante procedimientos gráficos, para tratar de ver la posible distribución a la que se ajustan los datos. Muchas veces resulta interesante determinar si dos o mas muestras tienen funciones de supervivencia similares.(20,21,22,23,24,25)

3.5 Leucemia linfoblástica aguda:

3.5.1 Definición

La Leucemia linfoblástica aguda es un grupo heterogéneo de neoplasias malignas con distintas alteraciones genéticas que determinan un comportamiento clínico y una respuesta al tratamiento variables.(26,27)

3.5.2 Epidemiología

La Leucemia linfoblástica aguda es la forma más frecuente de presentación del cáncer en la niñez. Constituye el 25% de los tumores y el 75% de las

leucemias en la edad pediátrica. La incidencia máxima se encuentra entre los dos y los cinco años de edad; predomina principalmente en el sexo masculino y en la raza blanca. En los países menos desarrollados, como norte de África y Oriente Medio, predomina los linfomas y las LLA de células T, en los países industrializados la LLA de células B es la más frecuente de las hemopatías malignas, este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales “leucemógenos” (2,28,29).

3.5.3 Factores Predisponentes

3.5.3.1 Genéticos

Síndrome de Down, síndrome de Fanconi, síndrome de Bloom, Anemia de Blackfan Diamond, síndrome de Schwachman, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, Neurofibromatosis tipo 1, Ataxia-telangiectasia, inmunodeficiencia combinante grave, hemoglobulinuria paroxística nocturna, síndrome de Li-Fraumeni. (2,26)

3.5.3.2 Ambientales

Radiación ionizante, fármacos alquilantes, nitrosurea, exposición al benceno y edad avanzada de la madre. (2,26,30,31)

3.5.4 Clasificación

Su clasificación depende de la caracterización de la morfología de las células malignas. De esto depende el pronóstico y el tratamiento adecuado. La variante que se debe distinguir a nivel morfológico es la L3 de la clasificación Franco-Americano-Británica (FAB) la que corresponde a leucemia de linfocitos B maduros. Se le denomina leucemia de tipo Burkitt al tipo L3, este es uno de los tumores de crecimiento rápido por lo que necesitan un tratamiento diferente. Según el fenotipo, los marcadores de superficie muestran un 85% de las LLA y proviene de los progenitores de las células B, 15% proviene de las células T y un 1% deriva de las células B. (2,26,30,31,32)

3.5.5 Presentación Clínica

La presentación clínica aparece de forma inespecífica y rápida, siendo los síntomas y signos más frecuentes todos estos relacionados con la insuficiencia medular por lo que se debe realizar diagnóstico diferencial con la anemia aplásica. Se encuentran síntomas como: anemia (anorexia es frecuente, pero no la pérdida de peso significativa), trombopenia, neutropenia y raras veces las LLA se presenta con pancitopenia severa. Entre la sintomatología se encuentra: anorexia, fatiga, astenia, adinamia, dolor óseo o articular (más frecuente en extremidades inferiores). Así también se puede encontrar signos como: adenopatías, hepatoesplenomegalia (30-40%), palidez, febrícula intermitente, lesiones cutáneas purpúricas o petequiales, hemorragias de las mucosas (epistaxis). Rara vez se observan signos de hipertensión intracraneana (edema de papila, hemorragia de retina y parálisis de los pares craneales) los cuales son indicativos de afección al sistema nervioso central. La duración de los síntomas en pacientes con LLA puede durar días, e incluso meses. La presentación clínica de las LLA de células T (un 15% del total de LLA) posee unos rasgos característicos. Los pacientes son generalmente adolescentes y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico. No es raro que estos jóvenes debuten con una masa mediastínica la cual podría obstruir las vías respiratorias. Y tienen una incidencia mayor de afectación del sistema nerviosos central al diagnóstico. (26,30,31,32)

3.5.6 Diagnóstico

Se realiza mediante el estudio morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea. Ante la sospecha de leucemia, se elabora una meticulosa anamnesis en busca de signos y síntomas compatibles con insuficiencia medular.

Se debe palpar hígado, bazo y testículos en los varones. Ante la sospecha clínica de LLA se debe realizar estudios complementarios como el hemograma en busca de leucocitosis (la media del recuento leucocitario es de 33,000 aunque el 75% tienen recuentos menores de 20,000) a expensas de linfoblastos en un 50% de los casos aproximadamente, anemia en el 80% y trombopenia (con menos de 100.000/ μ L) en el 75%. En la extensión de la sangre periférica al microscopio, se suelen observar los linfoblastos (aunque no

siempre aparecen). Nunca se debe iniciar un tratamiento sin haber obtenido una muestra de médula ósea (MO). La presencia de al menos un 25% de blastos en la médula ósea confirmará el diagnóstico. El subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticos de dicho aspirado. Se debe realizar examen del líquido cefalorraquídeo siempre en toda leucemia al diagnóstico, para descartar la afectación inicial del SNC. Una radiografía de tórax inicial permite conocer la existencia de una masa mediastínica. Otros estudios que se realizan al diagnóstico son: ecografía abdominal, serie ósea, estudio cardiológico (previo al tratamiento, que incluye fármacos cardiotóxicos), bioquímica sanguínea (incluyendo lactato deshidrogenasa, ácido úrico, calcio, fósforo, transaminasas, etc.), estudio de coagulación, serologías (hepatitis viral, virus de inmunodeficiencia humana, herpes, citomegalovirus, etc.) e inmunoglobulinas. Si el paciente presenta fiebre, se deben obtener cultivos de sangre, orina y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico.(26,30,31,32)

3.5.7 Diagnóstico Diferencial

Debe incluir enfermedades no neoplásicas, como: Artritis crónica juvenil, mononucleosis infecciosa, púrpura trombocitopénica idiopática aislada de origen autoinmune, anemia aplásica, linfocitosis secundaria a una infección aguda viral, síndrome hipereosinófilico, etc. También, otros tumores de la edad pediátrica como el caso del neuroblastoma, retinoblastoma o rhabdomyosarcoma, que por sus localizaciones podrían sugerir infiltración leucémica en esas localizaciones. (26,30,31,32)

3.5.8 Factores Pronóstico

El resultado del tratamiento no depende solamente de la terapia aplicada, sino de los factores biológicos del huésped. Las características pronósticas de la LLA infantil incluye lo siguiente: Edad y recuento de leucocitos en el diagnóstico, carga leucémica (factor de riesgo BFM), sexo, inmunofenotipo, raza, clasificación morfológica FAB, ploidia, alteraciones cromosómicas y genética molecular, enfermedad en sistema nervioso central (SNC) en el diagnóstico, enfermedad residual mínima, estado nutricional y respuesta temprana de la médula ósea al tratamiento. (26,30,31,32)

3.5.8.1 Duración de la primera remisión

Las recaídas tardías se asociaban con una mejor supervivencia. Las recaídas tempranas >18 meses del diagnóstico pero <6 meses del fin de la terapia inicial o muy tempranas <18 meses del diagnóstico inicial; tienen peores resultados.

Las zonas de recaída tienen relación con los resultados posteriores; la recaída en médula ósea es la principal causa del fracaso en el tratamiento de niños con LLA y generalmente implica un mal pronóstico. La recaída en el SNC es una causa importante de fracaso en el tratamiento de LLA. La recaída testicular aislada durante el tratamiento se asocia con el peor pronóstico. (26,30,31,32)

3.5.8.2 Inmunofenotipo

El inmunofenotipo de células T representa un factor pronóstico negativo independiente. Los pacientes con LLA de precursores de células B cuyos linfoblastos son CALLA (CD10) positivos tienen un pronóstico más favorable. La expresión del antígeno de células madre CD34, presente en aproximadamente dos tercios de las LLA de precursores de células B, también parece estar asociada a buen pronóstico; el inmunofenotipo de LLA de tipo T se ha asociado con tasas inferiores de supervivencia libre de eventos, secundariamente a la presencia de características pronóstico adversas adicionales, tales como mayor edad, recuentos altos de leucocitos, pobre respuesta a la Prednisona, masa mediastínica, linfadenopatía y metabolismo de drogas. Esta conclusión es consecuente con datos que indican que las células blásticas de linaje T acumulan poliglutamatos de Metrotexate (metabolitos activos de parental) más lentamente que las células blásticas de linaje B, por lo que altas concentraciones de suero de Metrotexate son necesarias para la adecuada acumulación de poliglutamatos de Metrotexate. (26,30,31,32)

3.5.8.3 Número de células blásticas periféricas en sangre

El recuento de leucocitos parece reflejar la carga de tumor sólo cuando

el recuento de blastos periféricos es alto. Los niños con alto recuento de blastos periféricos $>10,000/\mu\text{L}$ tienen peores resultados.(26,30,31,32)

3.5.8.4 Aberraciones citogenéticas

Traslocación $t(9;22)(q34;q11)$: cromosoma Philadelphia o BCR-ABL, que ocurre en aproximadamente un 10% de las primeras recaídas en LLA de precursores de células B, ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de pronóstico adverso. Por el contrario la traslocación $t(12;21)(p13;q22)$ tiene una buena respuesta a la quimioterapia de combinación.(26,30,31,32)

3.5.8.5 Recuento de leucocitos y edad en el diagnóstico

El recuento de leucocitos inicial y la edad en el diagnóstico son dos factores muy importantes que pueden predecir el resultado. Debido a la constante polémica sobre los criterios para la clasificación biológica de LLA , en 1985 se realizó un seminario internacional en Roma en el cual en común acuerdo se concluyó utilizar la edad y el recuento de leucocitos como criterios de riesgo de LLA. Estos criterios se conocen en la actualidad como los criterios de Roma, en ellos se divide a los pacientes mayores de 1 año en dos subgrupos: Bajo riesgo: estirpe celular B o pre B, clasificación FAB L1 o L2, recuento de leucocitos $<$ de 50,000 y edad comprendida entre 1 y 10 años. Y para alto riesgo: estirpe celular T, FAB L3, recuento de leucocitos $>$ de 50,000 y edad $<$ de 1 año y $>$ de 10 años.(33)

Los niños con un recuento inicial de leucocitos elevado tienden a tener un peor pronóstico. El conteo de leucocitos refleja la carga del tumor. Los adolescentes con LLA progresan peor, tienen una tasa más baja de inicio de remisión y supervivencia libre de eventos que otros niños, excluyendo los recién nacidos. Los adolescentes tienden a tener un mayor conjunto de características de bajo riesgo que incluyen el inmunofenotipo de células T. (33)

Tradicionalmente el peor pronóstico ha sido para niños menores de 1 año de edad en el diagnóstico. (33)

3.5.8.6 Factor de riesgo BFM

El factor de riesgo BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) está basado en la carga de células leucémicas (recuento de leucocitos, hepatomegalia y esplenomegalia) y se calcula por medio de la ecuación: FR (factor de riesgo) = $0,2 \times \log(\text{número de blastos en sangre} / \mu\text{L} + 1) + 0,06 \times \text{tamaño del hígado} + 0,04 \times \text{tamaño del bazo (tamaño del órgano en cm bajo el margen costal)}$. (30,31)

3.5.8.7 Sexo

Las niñas tienen un sobrevida libre de eventos superior a los niños. Parece ser parcialmente debido al desarrollo de la recaída testicular y a la mayor incidencia de enfermedad de células T en varones, pero otros efectos, genéticos, metabólicos y endocrinológicos pueden contribuir también a esta diferencia. (26,30,31)

3.5.8.8 Raza

Se ha observado que los niños negros tienen más probabilidades de presentar características desfavorables, tales como recuentos de leucocitos, inmunofenotipo T, menor incidencia de cariotipo hiperploide favorable. Estas observaciones sugieren que aunque las diferencias biológicas entre niños blancos y negros con LLA pueden existir, otros factores tales como pobreza, la desnutrición, mínimo seguimiento del tratamiento y estado socioeconómico repercuten en mayor medida en el pronóstico. (26,30,31)

3.5.8.9 Clasificación FAB

Estudios han demostrado una correlación de la clasificación morfológica FAB con el pronóstico de la LLA. Algunos estudios llevados a cabo en los años 70, mostraron que los pacientes con morfología L1 presentaban una sobrevida significativamente mayor en

la primera remisión si lo comparamos con subgrupos morfológicos L2 y L3. Los niños con más del 25% de linfoblastos L2 tenían una tasa de recaída más alta y una supervivencia menor.(26,30,31)

3.5.8.10 Afección del Sistema Nervioso Central

En el pasado la enfermedad del sistema nervioso central en el diagnóstico se utilizaba como factor de estratificación para el grupo de alto riesgo. En la actualidad la mayoría de los protocolos proporciona una terapia específica para los pacientes con enfermedad del SNC al diagnóstico, pero no sitúan a los pacientes en la categoría de alto riesgo, basándose solamente en este hallazgo. (26,30,31)

3.5.8.11 Ploidia

La trisomía es la anomalía observada con mayor frecuencia, y las trisomías que encontramos generalmente son la trisomía 4 (76%), 6 (86%), 8 (34%), 10 (56%), 14 (80%) y 21 (97%). Aunque el mecanismo de transformación leucémica en hiperploidia de LLA es desconocido, los pacientes con esta anomalía tienen un pronóstico favorable cuando son tratados con regímenes basados en antimetabolitos. La intensa sensibilidad a la quimioterapia de estas células se relaciona con su propensión a experimentar apoptosis espontánea si son cultivados in vitro al tener concentraciones intracelulares de metotrexate más alta a la tasa normal y sus metabolitos de poliglutamato activo después de tratamiento in vivo. Los pacientes en la categoría pseudodiploide, (aquellos con un DI de 1,0 o un número normal de cromosomas pero otras anomalías cromosómicas como, por ejemplo, translocaciones) tienen un pronóstico relativamente peor. La hipoploidia con menos de 45 cromosomas, es un importante factor pronóstico adverso. (26,30,31)

3.5.8.12 Alteraciones cromosómicas y genética molecular

Se describe cuatro translocaciones, cada una de ellas definiendo un subconjunto único de pacientes con LLA de células no-B con un

significado pronóstico específico, que se describe a continuación: T(9;22) (q34;q11) o cromosoma Philadelphia (Ph+): esta anormalidad observada en el 3 a 5% de los niños con LLA, se asocia a un pronóstico pobre y los pacientes afectados son seleccionados para un tratamiento más intensivo, por ejemplo, trasplante de médula ósea en la primera remisión hematológica. T(4;11)(q21;q23): Para recién nacidos confiere un pronóstico pobre, en niños mayores, se ha asociado a menor intensidad, sin embargo esta translocación continua perteneciendo al grupo de alto riesgo. T(12;21)(p13;q22): Es la translocación más común en la LLA infantil del linaje B. ocurre aproximadamente el 25% de los casos de LLA. (26,30,31)

3.5.9 Clasificación de la Leucemia linfoblástica aguda según grupo de riesgo

Atendiendo a los factores pronósticos, estos grupos de pacientes se dividen en cuatro apartados: (2,34)

- Bajo riesgo: LLA de estirpe celular B precoz, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de 50,000, con menos de 25.000 blastos al diagnóstico, sin compromiso de SNC y respuesta rápida a Prednisona y presentar la fusión TEL-AML1 y/o las trisomías 4, 10 y/o 17. La sobrevida a largo plazo de este grupo es mayor al 90%. (2,34)
- Riesgo intermedio y/o estándar: Pacientes con LLA B o T, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de 50,000 y/o 25,000 o más blastos iniciales, con o sin compromiso de SNC y respuesta rápida a Prednisona, pero sin presentar las alteraciones citogenéticas fusión TEL-AML1 o trisomías. Este grupo tiene una sobrevida a largo plazo alrededor de 75%. (2,34)
- Alto riesgo: Resto de los pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con LLA de estirpe T. (2,34)

Pacientes con respuesta mala a Prednisona o persistencia de enfermedad en médula al día 15. La sobrevida de este grupo se aproxima al 60%, gracias a tratamientos mucho más intensos que los demás. (2,34)

- Muy alto riesgo: La leucemia en el lactante (niños menores de un año), por su peor pronóstico, se considera un grupo de riesgo muy alto. El trasplante de progenitores hematopoyéticos, al conseguir la primera remisión se ha

demostrado como una buena alternativa terapéutica en la leucemia del lactante. (2,34)

Pertenece a este grupo la LLA de estirpe T, constituido principalmente por los enfermos que no logran una remisión completa tras el tratamiento de inducción y aquellos con cromosoma Philadelphia positivo t(9:22) o t(4,11), con mala respuesta a Prednisona el día 15, todos los pacientes que no tienen remisión medular en el día 33. La sobrevida de este grupo bordea el 35%. (2,34)

A pesar de la clasificación mencionada anteriormente es importante mencionar que los criterios Roma se toman como referencia para el presente estudio ya que estos son aplicables a la metodología utilizada en los hospitales en estudio. Los cuales son: Bajo riesgo: Estirpe celular B o pre B, clasificación FAB L1 o L2, recuento de leucocitos < de 50,000 y edad comprendida entre 1 y 10 años. Y para Alto riesgo: Estirpe celular T, FAB L3, recuento de leucocitos > de 50,000 y edad < de 1 año y > de 10 años. (33).

3.5.10 Tratamiento

El objetivo inicial de todo tratamiento de una LLA es inducir una remisión completa con una recuperación de la hematopoyesis normal. Decimos que un paciente está en remisión completa cuando no existe evidencia de leucemia ni en su exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de médula ósea. Los valores en sangre periférica deben ajustarse a los normales para la edad del paciente y la médula ósea debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos. La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular, para tener una sobrevida prolongada (30,31,35).

3.5.10.1 Perspectiva general de los tratamientos de la Leucemia linfoblástica aguda de Células No-B

Los cuatro elementos principales del tratamiento en los protocolos de quimioterapia seguidos por los grupos cooperativos internacionales generalmente conocidos: la inducción, la terapia preventiva del SNC, la consolidación/reinducción y la terapia de mantenimiento. La heterogeneidad biológica que caracteriza a la LLA infantil ha determinado la necesidad de estratificar a los pacientes en grupos de riesgo. (30,31)

3.5.10.2 Inducción

Tiene como objetivo erradicar los signos y síntomas de la enfermedad, y restablecer una hematopoyesis normal. Este objetivo se conoce con el término "Remisión Completa". Los niños en remisión completa no deben presentar ninguna evidencia física de leucemia, un recuento completo de células en sangre normal y una regeneración normal de médula ósea (con menos del 5% de blastos leucémicos). La definición de estado de remisión completo también incluye la ausencia de enfermedad detectable extra medular o de SNC evaluada junto a la exploración física y los hallazgos del LCR. Los niños que logran la remisión completa pueden considerarse como posibles candidatos para una prolongada sobrevida libre de eventos (SLE) y para una curación final. La duración del tratamiento debe ser de 4 semanas e incluye la administración de Vincristina una vez a la semana, un corticoide como Dexametasona o Prednisona y dosis repetidas de L-asparaginasa nativa ó una dosis única de una preparación de L-asparaginasa pegilada de larga duración. También se puede administrar Citarabina o Metotrexate intratecal o ambos. Asimismo, los pacientes de alto riesgo reciben una dosis semanal de Daunomicina.. Convencionalmente la quimioterapia sistémica de inducción de administra de 4 a 6 semanas y da lugar a una tasa de remisión completa >95% ; algunos pacientes (>5% de la población total) no lograrán la remisión total debida a la muerte

(aproximadamente el 2%) o la persistencia de la enfermedad.
(26,30,31)

3.5.10.3 Terapia preventiva de la leucemia del sistema nervioso central:

Desde los años 60 se ha realizado la prevención de la reaparición de la leucemia en el sistema nervioso central y que este puede representar el primer signo de resistencia de la leucemia y su progresión. Las dosis efectivas 2,400 cGy (un gray, que se abrevia "Gy", equivale a 100 rads) de radiación craneal mas dosis simultáneas de metrotexate intratecal como terapia preventiva fueron inducidas en primer lugar en el St, Jude Children's Research Hospital con una reducción de la reaparición de la leucemia en el SNC de más del 50% a aproximadamente el 10%. (25)

El uso de dosis más baja de radioterapia craneal (1800 cGy) con metrotexate intratecal parecían ser tan efectivas como con 2400 cGy y están siendo utilizadas en la mayoría de protocolos que incluyen radioterapia craneal en pacientes con alto riesgo de recaída. Con los programas de terapia modernos que incluyen diferentes modalidades de terapia preventiva del sistema nervioso central, la incidencia de recaída está por debajo del 5%. La radiación craneal por lo general no se aplica en pacientes con buen pronóstico (30,31)

3.5.10.4 Consolidación/Re Inducción

Es bien sabido que la obtención de la remisión no es suficiente para lograr la curación de la LLA y que se requiere una cantidad de terapia adicional antes de que la leucemia sea totalmente erradicada. Estudios han demostrado que sin terapia adicional después de la inducción de la remisión, la mayoría de los pacientes experimentarían una recaída en 1 a 2 meses. Una prevención efectiva de la recaída necesita una terapia de post inducción que tenga como objetivo la citorreducción leucémica continuada, que no permita la aparición de un clon resistente a la droga.

La terapia de consolidación/re inducción se define como uno o más periodos de tratamiento intensificado administrados después de la inducción de la remisión y es considerada un componente fundamental en muchos protocolos quimioterapéuticos, particularmente en los pacientes con alto riesgo. (26,30,31)

3.5.10.5 Terapia de mantenimiento y duración del tratamiento

Las drogas particularmente efectivas como los agentes de inducción no se utilizan normalmente en terapias de mantenimiento. El uso de bajas dosis de Metrotexate y 6-Mercaptopurina, administrados continuamente, es aceptado ampliamente y constituye el principal elemento de terapia de mantenimiento de la mayoría de los programas. En general el programa más óptimo parece ser la administración de Metrotexate semanalmente y 6-Mercaptopurina diariamente; que se asocia con dosis intermitentes de Vincristina y un corticoide.(26,30,31)

Los pacientes que reciben una terapia de mantenimiento de forma continua una vez, en lugar de periodos separados tienen una duración más larga de la remisión. La duración óptima de la terapia de mantenimiento todavía no se ha establecido de forma definitiva; sin embargo, la mayoría de los grupos tratan a los pacientes durante un periodo total de 2 años (incluyendo por lo tanto la fase de mantenimiento). El riesgo de recaída es alto en los primeros 2 a 3 años después de la suspensión del tratamiento, pero incluso después de los 5 años desde el diagnóstico el riesgo de recaída (recaída tardía) está todavía presente, siendo aproximadamente del 2.5% al 3%.(26,30,31)

3.5.10.6 Respuesta al tratamiento

3.5.10.6.1 Respuesta temprana de la médula ósea

Investigaciones han utilizado la respuesta temprana medida en la médula ósea del día 7 y el día 14 de

inducción para identificar pacientes en alto riesgo de fracaso del tratamiento. Los pacientes con una reducción rápida de células leucémicas a menos de 5% en su médula ósea, tienen un pronóstico más favorable que los pacientes que eliminan las células leucémicas de la médula ósea más lentamente. (30,31)

3.5.10.6.2 Respuesta periférica y medular

El resultado pronóstico de la reducción inadecuada de blastos leucémicos en sangre periférica, se refleja en un estudio en donde los pacientes con una respuesta temprana más lenta tenían 1.5 a 6.1 veces más probabilidad de experimentar un suceso adverso que los pacientes con una respuesta más rápida al tratamiento. La respuesta temprana mantenía una importancia pronóstica después de la exclusión del fracaso de la inducción y dentro de la clase de riesgo definida por la edad, el recuento de leucocitos y/o inmunofenotipo. El valor pronóstico adverso de la respuesta lenta temprana puede, sin embargo, ser parcialmente superado por una intensificación en el tratamiento. (30,31)

El pronóstico particularmente pobre se ha documentado en pacientes que no logran una remisión completa dentro del periodo de inducción normal de 4 a 6 semanas debido a una enfermedad resistente, o una alta tasa de recaída y supervivencia limitada. (30,31)

3.5.10.6.3 Enfermedad residual mínima

Los niños que presentan niveles de enfermedad residual mínima $< 10^{-3}$ después de 36 días de la terapia de inducción en la primera recaída en la LLA tienen sobrevivida libre de eventos del 86%, mientras que los pacientes con un nivel de enfermedad residual mínima $>$

de 10^{-3} presentan una reaparición posterior de la enfermedad. La detección de niveles de enfermedad residual mínima justo antes de la realización del trasplante de células madre está relacionada con la probabilidad de recaída de la LLA. (30,31)

3.5.10.6.4 Estado nutricional

Se relaciona la desnutrición con la disminución temporal de la agresividad de los tratamientos para la LLA. En un estudio llevado a cabo en Brasil, el resultado Z de la altura para la edad < a 1.28 y el estado socioeconómico inferior se reportan como predictores de recaída. (30,31)

3.5.10.6.5 Quimioterapia y Radioterapia

El uso de quimioterapia para el paciente que sufre una recaída debe incluir una terapia agresiva de reinducción de multidroga seguida de una consolidación sistémica intensiva y una quimioterapia de mantenimiento. La combinación de Vincristina, Prednisona y L-asparaginasa da lugar a remisiones completas en aproximadamente el 70% al 75%. La adición de la Antraciclina puede aumentar la tasa de remisión por encima del 80%. Siguiendo a la inducción, la mayoría de los protocolos incluyen una consolidación adicional y una terapia intensiva de continuación durante aproximadamente 2 años. La administración complementaria de tratamientos intensivos con Citarabina y Teniposida, o altas dosis de Ifosfamida con Etopósido, podrían llevar a una remisión completa en pacientes que no logran respuestas completas con el régimen de reinducción de cuatro drogas. (30,31)

El tratamiento dirigido al SNC es fundamental para evitar la recaída en el SNC secundariamente, y la terapia de radiación se administra generalmente en las zonas de

recaída extramedular. La supervivencia libre de eventos después de la quimioterapia en recaídas tempranas que involucran a la médula ósea es solamente de un 5-10%. El Metrotexate intratecal utilizado por separado da lugar a remisiones del SNC en más del 90% de los pacientes pero, a menos que sea seguido de una terapia intratecal de mantenimiento o una radiación craneoespinal, una recaída posterior se producirá en 3 o 4 meses. Un enfoque común es inducir una remisión con quimioterapia intratecal en primer lugar, y posteriormente administrar radiación craneoespinal a dosis de 2.400 cGy en la zona craneal y de 1.200 cGy en la columna espinal; La terapia para tratar la recaída testicular incluye la administración de radioterapia local y el uso de quimioterapia sistémica; las dosis de 2.400 cGy para ambos testículos han sido consideradas las más apropiadas. (30,31)

3.5.10.6.6 Trasplante de células madre

El trasplante de médula ósea se asocia con un pequeño aumento en la supervivencia libre de leucemia y éste es más evidente en niños con una remisión temprana breve. (30,31)

En los últimos años el desarrollo de nuevos compuestos tales como la PEG-L-asparaginasa o la Daunorrubicina liposomal (Daunoxoma), o la administración de nuevas combinaciones de drogas tales como la Idarrubicina, la Fludarabina y la Citarabina han mostrado algo de actividad en las recaídas de la LLA resistentes o secundarios, sin embargo no se han observado resultados a largo plazo. (30,31)

3.5.11 Leucemia linfoblástica aguda de células T

Es una entidad rara, asociada con la morfología FAB L3, y representa el 1-2% de todas las LLA pediátricas. Predomina el sexo masculino y edad

media de 8 años; sin embargo no responde muy bien a los tratamientos convencionales. La traslocación característica en aproximadamente 80% de los casos es el t(8;14) (q24;q32). Hay otros que muestran un fenotipo maduro de LLA de células B pero con morfología L1 o L2 y ausencia de la traslocación 8q24 y probablemente se comporten como la LLA de precursores de células B. La característica común es la yuxtaposición del protooncogen c-myc en las secuencias de región constantes Ig, tanto si la región en cadena es ligera o pesada. La expresión del gen c-myc, cuyas propias regiones reguladoras son dañadas o incluso eliminadas durante el proceso de translocación cromosomal, está subordinada a la influencia de las mismas secuencias reguladoras del gen Ig que ahora son adyacentes a dicho gen en el mismo cromosoma. Debido a que los genes Ig se expresan constantemente en las células B, el gen c-myc sigue funcionando, y esta desregulación de la expresión c-myc parece ser responsable de la proliferación incontrolada de células B. Se caracteriza por muy altas fracciones de crecimiento y tiempos muy cortos de doblaje, el tratamiento debe caracterizarse por una quimioterapia intensiva de multiagentes administrada en períodos de 3 a 5 días con un programa caracterizado por la infusión fraccionada o continua de medicación. Se utilizan altas dosis de Metotrexate y Citosina Arabinosida. La quimioterapia intratecal es fundamental. (30,31)

3.5.12 Recaída de la Leucemia linfoblástica aguda

Aproximadamente el 25% de los pacientes experimenta una recaída de la enfermedad. Este porcentaje representa la cuarta enfermedad más común en pediatría. (25)

La LLA puede volver a repetirse solamente en la médula ósea (recaída aislada de médula ósea) o en una o más zonas extramedulares: SNC, testículos u ovario. El diagnóstico de recaída se basa en la manifestación morfológica de linfoblastos en citologías obtenidas de la zona de recaída. La recaída aislada medular se define por la presencia de >25% de linfoblastos en las aspiración de la médula ósea siguiendo la obtención de una remisión completa previa. (30,31)

La recaída aislada en el SNC se define por la presencia de linfoblastos morfológicamente identificados en el CSF (fluido cerebro-espinal), con un recuento de células mononucleares >5 por microlitro, o por la evidencia de la infiltración tumoral en el SNC siguiendo la primera remisión completa. (30,31)

La recaída testicular aislada se define por la evidencia histológica de infiltración linfoblástica en uno o ambos testículos. (30,31)

La recaída en la LLA puede producirse en otros órganos que no son ni el SNC ni los testículos, y debe ser tratada necesariamente después de la realización de una biopsia. (30,31)

La recaída combinada en la LLA se define por la presencia de infiltración linfoblástica extramedular y >5% de blastos en la aspiración de la médula ósea siguiendo la primera remisión completa. (30,31)

4. METODOLOGÍA

4.1 Tipo de investigación

Descriptivo

4.2 Unidad de análisis

4.2.1 Unidad primaria: Todos los expedientes clínicos de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años, a los 5 años de su diagnóstico y tratamiento de Leucemia linfoblástica aguda, sin tratamiento previo, del 1 de enero del 2004 al 1 de enero de 2005 de los hospitales: Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD), Hospital General de Enfermedades (IGSS) y Hospital Infantil Juan Pablo II.

4.2.2 Unidad de análisis: Datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos, registrados en los expedientes clínicos de los pacientes en estudio, los cuales se recolectarán en el instrumento diseñado para el mismo.

4.2.3 Unidad de información: Todos los expedientes clínicos de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años, a los 5 años de su diagnóstico y tratamiento de Leucemia linfoblástica aguda, sin tratamiento previo, del 1 de enero del 2004 al 1 de enero de 2005 de los hospitales: Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD), Hospital General de Enfermedades (IGSS) y Hospital Infantil Juan Pablo II.

4.3 Población

4.3.1 Población: Pacientes mayores de 1 a menores de 12 años atendidos en Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD), Hospital General de Enfermedades (IGSS) y Hospital Infantil Juan Pablo II, diagnosticados en el periodo del 1 de enero de 2004 al 1 de enero de 2005.

4.3.2 Marco muestral: Registros clínicos de pacientes mayores de 1 a menores de 12 años diagnosticados con Leucemia linfoblástica aguda que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

4.3.3 Muestra: No se trabajó con muestra, ya que se tomó la población total de pacientes mayores de 1 a menores de 12 años diagnosticados con LLA en el periodo del 1 de enero de 2004 al 1 de enero de 2005, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Estimación de incidencia de casos por año de Leucemia linfoblástica aguda en las instituciones a estudio

Institución	No de casos
Unidad Nacional de Oncología Pediátrica	115
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social	15
Hospital San Juan de Dios	36
Hospital infantil Juan Pablo II	8
Total	174

4.4 Selección de los sujetos a estudio

4.4.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados con LLA, sin tratamiento previo, en cuatro hospitales de referencia Nacional, en el periodo del 1 de enero de 2004 al 1 de enero de 2005
- Pacientes mayores de 1 año y menores de 12 años.

4.4.2 Criterios de exclusión:

- Registros clínicos incompletos, en los cuales no apareció su evolución a los 5 años del diagnóstico y tratamiento o hasta su muerte.
- Pacientes diagnosticados con LLA fuera del periodo de estudio y que hayan consultado por recaída o complicaciones durante el periodo de estudio.
- Pacientes diagnosticados con LLA, previamente tratados en otra institución.
- Registros clínicos que no aparezcan
- Pacientes fallecidos por otras causas no asociadas a LLA dentro del periodo de estudio.

4.5 Definición y operacionalización de las variables

4.5.1 Variable dependiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Instrumento de recolección de datos
Sobrevida: Global (SG) y libre de eventos (SLE) del paciente con Leucemia linfoblástica aguda	<p>Sobrevida: Tiempo específico que transcurre hasta la aparición de un evento determinado, en un paciente diagnosticado con LLA, aunque este suceso no sea necesariamente la defunción y pueda que no esté presente en todos los individuos. (12,13)</p> <p>SG: El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el último</p>	<p>Tiempo específico que transcurre hasta la aparición de un evento determinado, la cual se calculará con curvas de sobrevida: SG: El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el último control o la muerte. (Último evento ocurrido). (14,15)</p> <p>SLE: El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la recaída, muerte o abandono de tratamiento, (primer evento ocurrido), este último, en términos de un seguimiento de menos de cinco años a partir del diagnóstico. (14,15). Todo lo anterior obtenido de los expediente médicos de los pacientes mayores de 1 y menores de 12 años diagnosticados con LLA de los cuatro hospitales de referencia de Nacional.</p>	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.

	<p>control o la muerte. (Último evento ocurrido). (14,15) SLE: El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la recaída, muerte o abandono de tratamiento, (primer evento ocurrido), este último, en términos de un seguimiento de menos de cinco años a partir del diagnóstico. (14,15)</p>				
--	--	--	--	--	--

4.5.2 Variable independiente:

Edad	Tiempo de vida de un individuo. (36)	Meses de vida del paciente diagnosticado con Leucemia linfoblástica aguda, documentada, en la historia clínica realizada al momento del ingreso del paciente.	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección De datos.
Sexo	conjunto de características biológicas (anatómicas y fisiológicas) que distinguen a los seres humanos en dos grupos: femenino y masculino (36)	Género al que pertenece el paciente diagnosticado con Leucemia linfoblástica aguda, siendo este: masculino o femenino: dato obtenido en la historia clínica realizada al momento del ingreso del paciente.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Procedencia	Lugar, cosa o persona del que procede alguien o algo. (36)	Departamento de Guatemala de donde procede o habita el paciente diagnosticado con Leucemia linfoblástica aguda al momento de consultar, obtenido en la historia clínica realizada al momento del ingreso del paciente.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.

<p>Esquemas terapéuticos de la Leucemia linfoblástica aguda</p>	<p>Esquema global del tratamiento de LLA. (Anexo 2) (35)</p>	<p>Esquemas farmacológicos, según medicamentos enumerados en el protocolo utilizado por el hemato-oncólogo de cada institución en donde se realizó el estudio, utilizados en el paciente para el tratamiento de Leucemia linfoblástica aguda. Los protocolos terapéuticos se clasificaron según cada uno de los hospitales del estudio:</p> <p>P1: protocolo utilizado en UNOP P2: protocolo utilizado en IGSS P3: protocolo utilizado en HGSJDD y Hospital infantil Juan Pablo II.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Boleta de recolección de datos</p>
---	--	---	--------------------	----------------	---------------------------------------

<p>Grupo de riesgo de los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda</p>	<p>Conjunto de pacientes los cuales comparten características, de tipo genético, ambiental, biológico, psicosocial que los predisponen al padecimiento de Leucemia linfoblástica aguda(37,38)</p>	<p>Grupo al cual pertenece el paciente atendiendo a los factores pronósticos que presente al momento de su ingreso, clasificados por el método de Roma:</p> <p>Bajo riesgo: estirpe celular B o pre B, clasificación FAB L1 o L2, recuento de leucocitos < de 50,000 y edad comprendida entre 1 y 10 años.</p> <p>Alto riesgo: estirpe celular T, FAB L3, recuento de leucocitos > de 50,000 y edad < de 1 año y > de 10 años.(33)</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Boleta de recolección de datos</p>
--	---	--	--------------------	----------------	---------------------------------------

4.6 Técnica, procedimientos e instrumentos a utilizados en la recolección de datos

4.6.1 Técnica

La recolección de información se realizó a través de observación sistemática, se revisaron los expedientes clínicos de pacientes mayores de 1 y menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, sin tratamiento previo, del 1 de enero de 2004 al 1 de enero de 2005, a los 5 años de su diagnóstico y tratamiento en cuatro hospitales de referencia nacional.

La información encontrada en los expedientes clínicos que cumplan con los criterios de inclusión se trasladó a la boleta de recolección de datos, luego de esto se realizó la tabulación de resultados a través del programa Excel y Epi - info y lograr una adecuada presentación de la información alcanzada.

4.6.2 Procedimiento

Para realizar el trabajo de campo; se acudió al archivo de cada hospital, en donde se revisó el libro de egreso de pacientes del servicio de hemato-oncología pediátrica y de la consulta externa de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil Juan Pablo II, en el periodo entre el 1 de enero de 2004 al 1 de enero de 2005 de donde se obtuvo el número de registro clínico, y la edad de los pacientes con diagnóstico de LLA. En base a lo anterior, se consultó el archivo general de cada uno de los hospitales antes mencionados, se anotaron los datos requeridos para el estudio, obtenidos de la historia clínica consultada.

Se revisaron cada uno de los expedientes clínicos seleccionados, y se llenó el instrumento de recolección de datos con la información del expediente clínico de cada paciente.

4.6.3 Instrumento

Se elaboró una boleta de recolección de datos, en una hoja de papel bond, la cual consta de distintos apartados, siendo el orden como sigue: se identificó la institución donde se obtuvieron los datos ya sea de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) y Hospital Infantil Juan Pablo II.

Posteriormente en el primer apartado, el número de registro para identificar al paciente, fecha de ingreso, sexo (masculino o femenino) edad al diagnóstico del paciente.

En el segundo apartado al grupo de riesgo que corresponde ya sea alto o bajo. De acuerdo a ciertos aspectos que nos ayudaron a identificar a qué grupo de riesgo pertenece el paciente: Recuento de leucocitos por mm^3 <5.000 ; de $5.000-10.000$; de $10.000-49.000$ y > 50.000 . Identificar la estirpe celular ya sea pre B, B y T. Si hay daño o no a sistema nervioso central y/o testicular. En médula ósea el número de blastos (μL) < 5.000 ; de $5,000-10,000$ y $>10,000$. (39)

También se consideró la asociación de anomalías cromosómicas ya sean numéricas como Síndrome de Down (Trisomía 21) o estructurales tales como translocaciones como T(9;22) cromosoma Philadelphia (Ph+) u otra.(18)

El protocolo de tratamiento utilizado y las fechas de los eventos ocurridos: fecha del diagnóstico del paciente, fecha de defunción, fecha de abandono, fecha de 1era. Recaída, paciente vivo a los 5 años de diagnóstico y tratamiento. (39)

Para determinar la sobrevida, se revisó todo el expediente tomando en cuenta desde la fecha en que se realizó el diagnóstico y su evolución, 5 años después de aplicado el tratamiento al paciente a estudio. (Anexo 1)

4.7 Procesamiento y análisis de datos

4.7.1 Procesamiento

Los datos obtenidos a través de la recolección de datos en el instrumento diseñado para el estudio, fueron clasificados y tabulados en Excel, para sacar cuadros y porcentajes. Para las gráficas de sobrevida, los datos fueron ingresados al programa Epi-info y lograr a través de este un proceso ordenado y más sencillo, así obtener una adecuada base de datos. Al tener trasladada la información que fue recolectada se realizaron distintas tablas de acuerdo a cada una de las variables para poder presentar y hacer un análisis adecuado de la información.

4.7.2 Análisis

Se tomó del instrumento de recolección de datos, la edad, sexo y lugar de procedencia más frecuente, de los pacientes que cumplieron con las características requeridas para el estudio. Se utilizaron medidas de tendencia central. Para la identificación de la edad más frecuente ordenada por rangos, se utilizó la moda, la cual corresponde al conjunto de edades de la población de pacientes diagnosticados con LLA, que se repite con mayor frecuencia dentro de un rango establecido. Para identificar el lugar de procedencia con mayor incidencia, se utilizó la moda, obteniendo el departamento de Guatemala en donde más casos se hayan identificado. Para el cálculo de la variable sexo, se utilizó nuevamente la moda, ya que por tratarse de una población menor de 1,000, no se utilizó la proporción de pacientes de sexo masculino con respecto al sexo femenino.

Así mismo en el presente trabajo se realizó un análisis estadístico de supervivencia. Para el cual se determinó la sobrevida global y supervivencia libre de eventos de los pacientes mayores de 1 y menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda. Además, también se determinó la sobrevida global por grupo de riesgo al cual pertenecía el paciente.

Se tomó como tiempo de captación de pacientes del 1 de enero del año 2004 a 1 de enero del año 2005, y su seguimiento durante los 5 años posteriores a su diagnóstico, siendo esto un total de 60 meses. Todos estos datos obtenidos de los registros clínicos, de los hospitales a estudio. Para el cálculo estadístico se utilizó el análisis de supervivencia de Kaplan Meier, la cual consiste en multiplicaciones sucesivas de probabilidades individuales estimadas, algunas veces conocido también como método limitado del producto para estimar las probabilidades de supervivencia a los 5 años de su diagnóstico.

Para el cálculo estadístico, fue necesario en primera instancia, tabular los datos en Excel, colocando el tiempo en meses y codificando las variables de la siguiente manera: "1" si el paciente experimentó el evento de interés, lo cual es el dato no censurado y "0" si el paciente experimentó los eventos que no son de interés, los cuales son datos censurados. Para la curva de sobrevida global, se utilizó el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el último control o la muerte (último evento ocurrido), por lo que en este caso, el evento de interés o dato no censurado fueron los pacientes muertos, codificado por el número 1; y los datos censurados fueron: los pacientes vivos y los que abandonaron

tratamiento, codificados por el número 0. Para la curva de supervivencia libre de eventos, se tomó el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la recaída, la muerte, abandono del tratamiento y paciente vivo (primer evento ocurrido), por lo que en este caso, el evento de interés o dato no censurado fueron los eventos: abandono, recaída y muerte, codificado por el número 1; y los datos no censurados fueron los pacientes vivos, codificados por el número 0.

A continuación se analizaron los datos con el software Epi- info el cual, dentro del cual se abrió la base de datos desde Excel, se seleccionó la hoja de cálculo en donde se encontraban los datos que se deseaban graficar; seguidamente se seleccionó el método estadístico de Kaplan Meier; luego se seleccionó la variable censurada, el valor de ésta variable, el tiempo de la variable, la unidad de tiempo, el grupo de la variable y finalmente se seleccionó el análisis como probabilidad de supervivencia.

Con todo lo anterior se obtuvo una gráfica representada por dos curvas, la curva de supervivencia global y de supervivencia libre de eventos de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica. Este grupo se representó en una sola gráfica debido a que cuenta con el mayor número de pacientes y brinda una idea general de la supervivencia de los pacientes en esta institución que se diagnosticaron en el periodo de estudio. (Anexo 3)

Se obtuvo además, una gráfica representada por dos curvas, la curva de supervivencia global y de supervivencia libre de eventos de los cuatro hospitales de referencia de Guatemala. Para graficar de supervivencia por grupo de riesgo, se realizó el mismo procedimiento antes mencionado, pero indicando el grupo de riesgo al que pertenecía el paciente.

Se estimó la media del tiempo de supervivencia global de los pacientes, y por grupo de riesgo, obtenido del promedio de los tiempos desde la fecha de diagnóstico, hasta la fecha del último evento.

4.8 Alcances y límites de la investigación

4.8.1 Alcances

Con el presente estudio basado en la determinación de la supervivencia, sexo, edad, y procedencia más frecuente de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, se pretende que

los datos que se adquirieron de esta investigación puedan contribuir como referencia estadística a nivel nacional, para determinar el sexo, edad y procedencia de mayor incidencia y la sobrevida global, sobrevida libre de eventos y sobrevida por grupo de riesgo de los pacientes con esta patología y poderlos clasificar como población en riesgo. Para dar a conocer los datos y lograr una rápida detección de estos pacientes y brindar un mejor tratamiento en etapas más tempranas de la enfermedad.

4.8.2 Límites

- Dificil acceso a los datos requeridos en los distintos hospitales.
- Falta de estudios sobre el tema realizados en Guatemala para poder ser utilizados como referencia.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

El nombre de los pacientes involucrados en la investigación se mantuvo anónimo durante todo el proceso de recolección, análisis y presentación de resultados. La investigación no fue financiada por ninguna entidad privada o pública, sino por los mismos investigadores. Los datos obtenidos a través de esta investigación no fueron revelados a terceras personas, ni a ninguna institución pública o privada que no esté relacionada con la investigación.

La recolección de datos no fue manipulada de ninguna manera a favor de cualquier estadística descrita en el marco teórico o de alguna institución. La presente investigación es de categoría 1, ya que no realiza ninguna intervención o modificación intervencional con las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participan de dicho estudio, por ejemplo, encuestas, cuestionarios, entrevistas, revisión de otros documentos, que no invada la intimidad de la persona. (40).

Los resultados fueron presentados a cada una de las instituciones en donde se realizó la investigación.

5. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados de la investigación en el siguiente orden: incidencia por rango de edad, sexo y lugar de procedencia, sobrevida global, sobrevida libre de eventos y sobrevida por grupo de riesgo. Además se describen los protocolos de tratamiento utilizado en cada una de las instituciones de este estudio.

5.1 Incidencia

Cuadro 1

Distribución según edad de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda diagnosticados del 1 de enero de 2004 al 1 de enero de 2005 en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, el Hospital General San Juan de Dios y el Hospital Infantil Juan Pablo II.
Guatemala, julio 2011

Rangos de edad (años)	f	%
1 a 4	34	38.21
5 a 9	43	48.31
10 a 12	12	13.48
Total	89	100

Fuente: expedientes médicos de pacientes diagnosticados con LLA del 1 de enero de 2004 a 1 de enero de 2005 en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, el Hospital General San Juan de Dios y el Hospital Infantil Juan Pablo II. Realizado en abril-mayo de 2011.

Cuadro 2

Distribución según sexo de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda diagnosticados del 1 de enero de 2004 al 1 de enero de 2005 en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, el Hospital General San Juan de Dios y el Hospital Infantil Juan Pablo II.
Guatemala, julio 2011

Sexo	f	%
Masculino	46	51.68
Femenino	43	48.31
Total	89	100

Fuente: expedientes médicos de pacientes diagnosticados con LLA del 1 de enero de 2004 a 1 de enero de 2005 en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, el Hospital General San Juan de Dios y el Hospital Infantil Juan Pablo II. Realizado en abril-mayo de 2011.

Cuadro 3

Distribución según el lugar de procedencia de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda diagnosticados del 1 de enero de 2004 al 1 de enero de 2005 en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, el Hospital General San Juan de Dios y el Hospital Infantil Juan Pablo II.

Guatemala, julio 2011

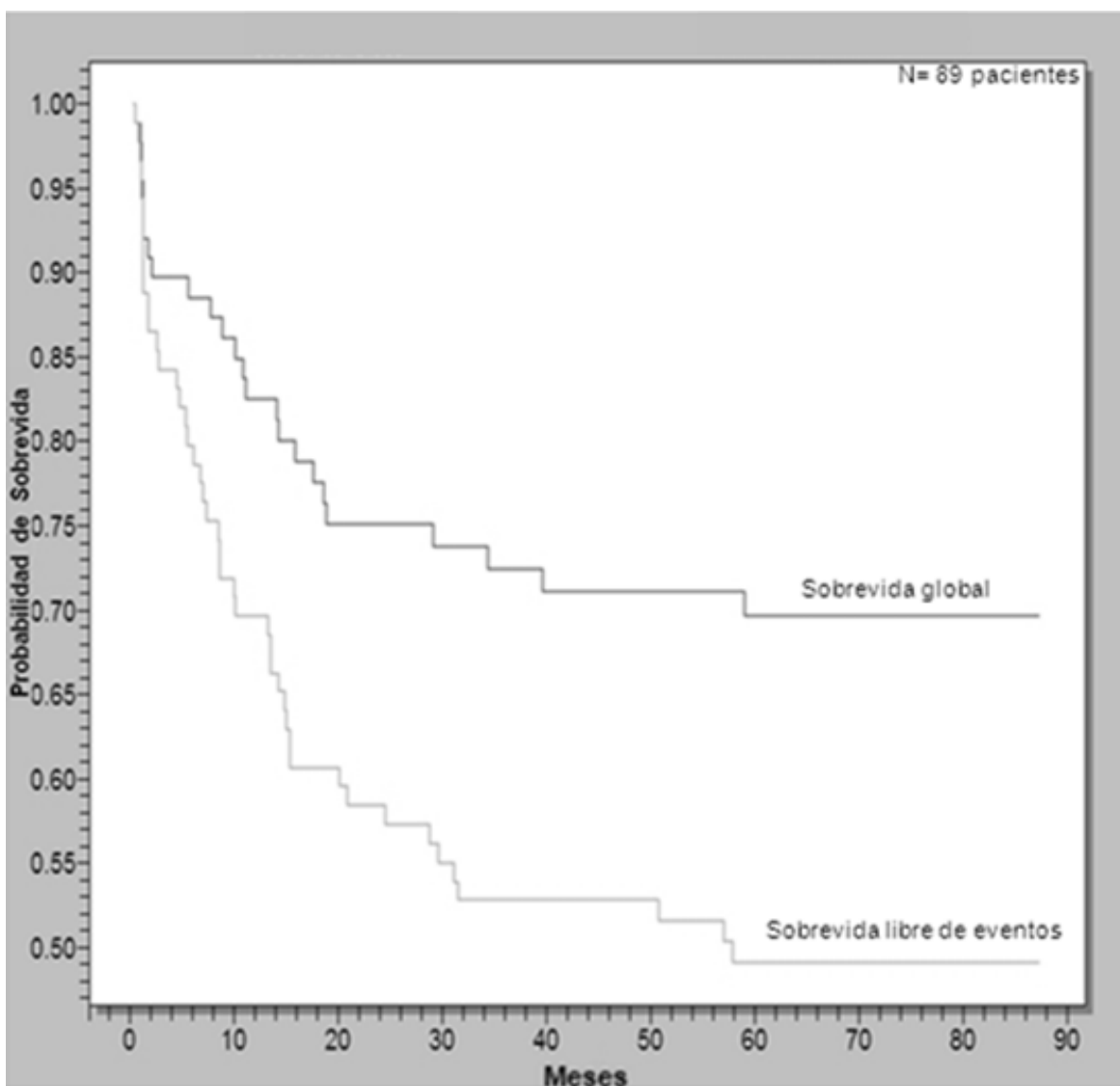
Procedencia	f	%
Guatemala	29	32.58
Alta Verapaz	2	2.25
Baja Verapaz	2	2.25
Chimaltenango	5	4.49
Chiquimula	1	1.12
Peten	3	3.37
El Progreso	1	1.12
Quiche	5	5.62
Escuintla	9	10.11
Huehuetenango	4	4.49
Izabal	0	0
Jalapa	0	0
Jutiapa	5	5.62
Quetzaltenango	6	6.74
Retalhuleu	0	0
Sacatepéquez	1	1.12
San Marcos	9	10.11
Santa Rosa	0	0
Sololá	2	2.25
Suchitepéquez	4	4.49
Totonicapán	1	1.12
Zacapa	1	1.12
Total	89	100

Fuente: expedientes médicos de pacientes diagnosticados con LLA del 1 de enero de 2004 a 1 de enero de 2005 en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, el Hospital General San Juan de Dios y el Hospital Infantil Juan Pablo II. Realizado en abril-mayo de 2011.

5.2 Sobrevida:

Gráfica 1

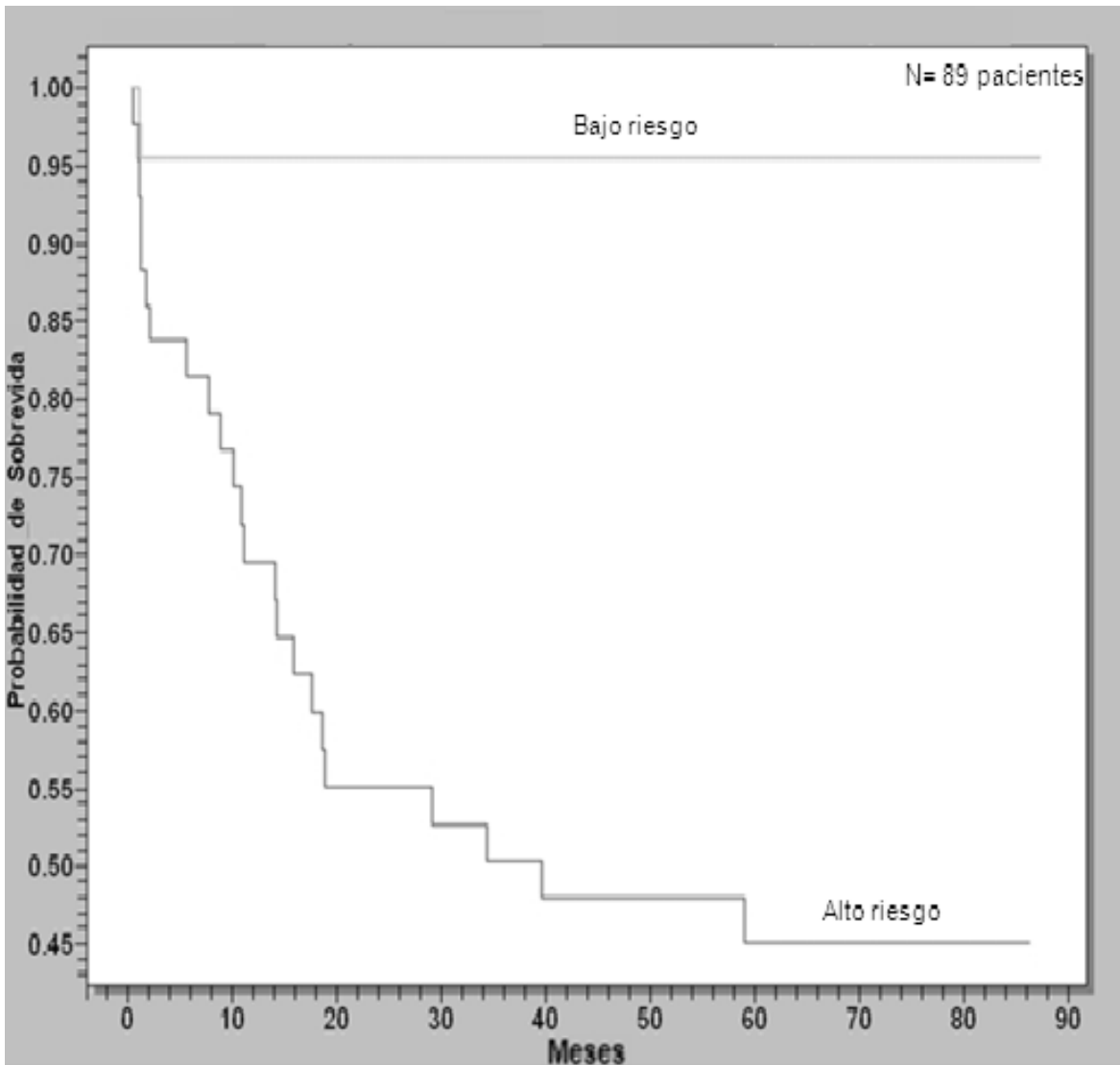
Sobrevida global y Sobrevida libre de eventos de los pacientes mayores de 1 y menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda diagnosticados del 1 de enero de 2004 al 1 de enero de 2005 en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, el Hospital General San Juan de Dios y el Hospital Infantil Juan Pablo II.
Guatemala, julio 2011



Fuente: cuadro 1 anexo 3, obtenido de los expedientes médicos de pacientes diagnosticados con Leucemia linfoblástica aguda del 1 de enero de 2004 a 1 de enero de 2005 en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, el Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil Juan Pablo II. Realizado en abril-mayo 2011.

Gráfica 2

Sobrevida por Grupo de Riesgo de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda diagnosticados del 1 de enero de 2004 al 1 de enero de 2005 en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, el Hospital General San Juan de Dios y el Hospital Infantil Juan Pablo II.
Guatemala, julio 2011



Fuente: cuadro 2 anexo 4, obtenido de los expedientes médicos de pacientes diagnosticados con Leucemia linfoblástica aguda del 1 de enero de 2004 a 1 de enero de 2005 en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, el Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil Juan Pablo II. Realizado en abril-mayo 2011.

5.3 Protocolos de tratamiento utilizados:

Los esquemas terapéuticos utilizados en cada hospital son diferentes en cada uno, exceptuando en el HGSJDD y el Hospital infantil Juan Pablo II en donde se utiliza el mismo protocolo de tratamiento. (Anexo 6)

6. DISCUSIÓN

6.1 Generalidades del estudio:

Se revisaron 89 expedientes clínicos de pacientes mayores de 1 a menores de 12 años ingresados en los cuatro hospitales donde se realizó el estudio, quienes fueron diagnosticados con Leucemia linfoblástica aguda en el periodo del 1 de enero de 2004 al 1 de enero de 2005 y tratados durante los siguientes 5 años.

De los 89 pacientes, como primer evento se encontraron 10 fallecidos, 14 abandonos de tratamiento, 21 recaídas y 44 vivos, dentro del periodo de estudio. Como último status se encontraron 25 fallecidos, 10 abandonos de tratamiento y 54 vivos dentro del periodo de estudio.

En el Hospital infantil Juan Pablo II se encontraron 5 casos con LLA de los cuales 4 fueron diagnosticados y referidos al HGSJDD, los cuales posteriormente se encontraron dentro de los archivos de este último hospital, en donde recibieron tratamiento; el quinto paciente encontrado en el Hospital infantil Juan Pablo II, sí se tomó como paciente de este hospital, ya que éste recibió en dicho centro, un ciclo de tratamiento de inducción y luego fue referido al HGSJDD en donde no apareció registrado en los archivos de este centro, por lo que se tomó como abandono de tratamiento.

6.2 Incidencia:

En el cuadro 1 se puede observar que el rango de edad con mayor porcentaje de LLA en la población a estudio fue de 5 a 9 años con 48.31%, lo cual coincidió con dos estudios realizados, el primero realizado en Colombia, en el cual, el rango de edad fue de 2 a 9 años, en donde se evaluaron los resultados de las fases de inducción, consolidación y reinducción del tratamiento de la Leucemia linfoblástica aguda (LLA), utilizado en el Hospital Universitario del Valle (HUV), durante el período comprendido entre enero de 1993 y abril de 1999.(3) Y el segundo estudio realizado en Cuba, sobre supervivencia y calidad de vida de pacientes con Leucemia linfoblástica aguda del hospital pediátrico José Luis Miranda (1969-2003), donde predominó el grupo de edad entre 2 y 8 años.(41)

En Guatemala se realizaron dos estudios descriptivos, uno de ellos de la sobrevida en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda, realizado en el HGSJDD, en el periodo de enero de 1985 a abril de 1991(8) y el otro sobre Complicaciones más frecuentes en niños menores de 12 años con diagnóstico de LLA en el mismo hospital (16), los cuales coincidieron con el rango de edad obtenido en el presente estudio.

Según la literatura revisada es frecuente la LLA en las edades de 3 a 5 años, reportándose un pico alrededor de los 4 años de edad, lo cual no coincidió con los resultados obtenidos en el presente estudio.(1,2)

En el cuadro 2 se puede observar que el sexo que presenta mayor incidencia de Leucemia linfoblástica aguda, es el masculino, presentando 51.68%. Pero este dato no es significativo debido al tamaño tan reducido de nuestra población.

Según la literatura, y en los estudios realizados en Guatemala mencionados anteriormente, se encontró que las leucemias son más frecuentes en el sexo masculino.(1,2,8,16)

En el cuadro 3 se puede observar que el departamento en donde se presenta la mayor cantidad de casos es en Guatemala con 32.58% y los casos restantes de otros departamentos del interior del país, también fueron tratados en las instituciones a estudio en la ciudad capital. Esto coincide también con el primer estudio realizado en el HGSJDD mencionado anteriormente.(8)

Con lo anterior se pensó que en el interior del país, podría haber un subregistro de casos los cuales no hayan sido detectados o que se traten como otras patologías, ya que la mayoría de casos detectados en el interior, son enviados a la capital para ser atendidos en los hospitales de referencia de este estudio.

6.3 Sobrevida:

Cada vez que se hace un estudio de supervivencia, la metodología Kaplan Meier es utilizada para estimar la probabilidad de supervivencia durante un periodo de tiempo determinado, el cual en este estudio es de 60 meses. (24)

En la gráfica 1 se observa la sobrevida global y sobrevida libre de eventos de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda diagnosticados en los cuatro hospitales donde se realizó el estudio, siendo la sobrevida global de 0.71, es decir, que el 71% de los pacientes

sobrevivió a los 5 años de su diagnóstico y tratamiento, el promedio del tiempo de sobrevida global en los cuatro hospitales, es de 49.57 meses; por otro lado, la sobrevida libre de eventos es de 0.51, es decir, que el 51% de los pacientes sobrevivieron sin presentar ningún evento durante los 5 años de su seguimiento.

En el momento actual se espera que el 70 % o más de los niños que padecen leucemia sobrevivan por 5 años o más y que la mayoría de ellos alcance la curación definitiva, porcentaje que en este estudio, se acerca al esperado. (16)

En el estudio sobre supervivencia y calidad de vida de pacientes con Leucemia linfocítica aguda del hospital pediátrico José Luis Miranda en Cuba (1969-2003) se encontró que sobrevivieron más del 90 %. Un número importante de pacientes llevan ya 20 años sin tratamiento y más del 80 % sobrepasa los cuatro años, que es el tiempo de mayor riesgo de la recaída(41). Es por esto último que nuestro estudio fue realizado a los 60 meses del diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. En el presente estudio la sobrevida global fue del 71 %, por lo que se debe tomar en cuenta que los pacientes a estudio tratados en los cuatro hospitales, recibieron protocolos de tratamiento distintos, según los recursos que cuenta cada institución, además se debe tomar en cuenta otros factores importantes que influyen en la sobrevida de los paciente tales como: factores de mal pronóstico, abandono del tratamiento por creencias de los padres, costos elevados de las medicinas, falta de acceso y recursos económicos para el transporte a las cuatro instituciones dentro del estudio, las cuales se encuentran todas dentro de la ciudad capital.

Según la literatura, en los últimos años se ha logrado un aumento en el porcentaje de supervivencias prolongadas y curaciones en esta enfermedad que alcanza del 60 al 80 % en varios grupos internacionales(5,6), en este estudio, la sobrevida global se encuentra dentro de este rango, presentando un 71%.

En otro estudio sobre evolución de la Leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica durante 29 años (1972-2000) en Barcelona, se obtuvo una sobrevida global de 72% a los 29 años, y la sobrevida libre de eventos fue de 68.7%(42); en comparación con el presente estudio donde se obtuvo el 71% para la sobrevida global y 51% para la sobrevida libre de eventos.

En la gráfica 2 se observa la sobrevida por grupo de riesgo de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, de los hospitales donde se realizó el estudio, clasificados en dos grupos: Alto y bajo riesgo.

Siendo para el grupo de alto riesgo de 0.48, es decir que el 48% de estos pacientes sobrevivieron a los 5 años de su diagnóstico y el grupo de bajo riesgo con 0.96, es decir que el 96% de estos pacientes sobrevivieron a los 5 años del diagnóstico y tratamiento.

El promedio del tiempo de sobrevida de los pacientes con bajo riesgo fue de 59.20 meses y el de alto riesgo fue de 39.72 meses.

Es importante mencionar que para la clasificación por grupos de riesgo en nuestro estudio, se tomó la clasificación encontrada dentro del expediente en la Unidad Nacional de Oncología pediátrica, no así en las otras 3 instituciones, ya que en éstos expedientes no se indicaba al grupo de riesgo al que pertenecía el paciente, por lo que fue necesario clasificar a éstos pacientes según los criterios del Instituto Nacional de Cáncer de EEUU(NCI)/criterio Roma: bajo riesgo: estirpe celular B o pre B, clasificación FAB L1 o L2, recuento de leucocitos < de 50,000 y edad comprendida entre 1 y 9 años. Y para alto riesgo: estirpe celular T, FAB L3, recuento de leucocitos > de 50,000 y edad < de 1 año y > de 10 años. (33)

En el estudio sobre evolución de la Leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica durante 29 años (1972-2000) en Barcelona, se elevan de forma notable, los porcentajes de supervivencia para cada uno de los grupos de riesgo: Riesgo estándar: 84.2%, riesgo intermedio: 75 %, y riesgo alto: 28 %.(42) Los cuales se pueden comparar con los resultados del presente estudio, ya que la sobrevida para el grupo de bajo riesgo fue mayor a la del estudio anterior la cual fue de 96% y para el estudio anterior este grupo corresponde al porcentaje del grupo de riesgo estándar antes mencionado. Para el grupo de alto riesgo en el presente estudio, también se obtuvo un porcentaje mayor de sobrevida el cual fue de 48%.

En otro estudio sobre resultados del tratamiento de Leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hemato-oncología pediátrica del hospital universitario del Valle en Cali, Colombia, durante el periodo comprendido entre enero de 1993 y abril de 1999. La sobrevida libre de eventos para el grupo de bajo riesgo fue de 40% y para el grupo de alto riesgo la sobrevida fue del 50%(3), en el presente estudio se obtuvo la sobrevida global para alto riesgo del 48% y de bajo riesgo del 96%.

Así también en este estudio, se elaboró una gráfica donde se presentó de manera individual la sobrevida de los pacientes de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, debido a que cuenta con el mayor número de pacientes de la población de

este estudio y brinda una idea general de la sobrevida de estos pacientes, en la cual se puede observar que la probabilidad de sobrevida global de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda es de 0.67, es decir, que el 67 % de los pacientes sobreviven a los 5 años de su diagnóstico y tratamiento. El promedio del tiempo de sobrevida global de los pacientes es de 50.30 meses. Por otro lado, la Sobrevida libre de eventos es de 0.48, es decir que el 48% sobreviven sin ningún evento a los 5 años de su diagnóstico y tratamiento. (Anexo 5)

6.4 Protocolos de tratamiento utilizados:

Los protocolos de tratamiento de cada uno de los cuatro hospitales dentro de este estudio, son diferentes para cada institución, exceptuando el Hospital General San Juan de Dios y el Hospital Infantil Juan Pablo II los cuales poseen el mismo protocolo de tratamiento.

Diferencias entre protocolos de tratamiento para LLA utilizados en cuatro hospitales de referencia Nacional

Etapas	UNOP	IGSS	Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil Juan Pablo II
Inducción	a.) Está dividida en Fase 1A y Fase 1B. b.) Prednisona el día 1 y 28. c.) Danorrubicina en el día 8 y 15 para riesgo bajo y para riesgo intermedio y alto: en el día 8,15,22 y 29. d.) Citarabina IV. e.) 6-Mercaptopurina el día 36-64. f.) Metrotexate intratecal	a.) No está dividida en fases. b.) Prednisona el día 1 y 28. c.) Daunomicina en el día 1 y 8. d.) Citarabina IV. e.) 6-Mercaptopurina el día 22-36. f.) Triple intratecal: Metrotexate, Citarabina e Hidrocortizona	a.) No está dividida en fases. b.) Dexametasona el día 0 y 28. c.) Adriamicina el día 14 y 28. d.) No se utiliza Citarabina IV. e.) No se utiliza 6-Mercaptopurina. f.) Triple intratecal: Metrotexate, Citarabina e Hidrocortizona.
Consolidación	a.) 3 bloques de consolidación para el grupo de alto riesgo, dejando cuatro semanas entre cada bloque. b.) Dexametasona	a.) 1 bloque de consolidación para todos los grupos de riesgo. b.) No se da	a.) 4 bloques de consolidación seguidos para todos los grupos de riesgo. b.) No se da

	<p>en los 3 bloques de alto riesgo.</p> <p>c.) Vincristina en los bloques 1 y 2 de alto riesgo.</p> <p>d.) Hidrocortizona y Citarabina IV en los 3 bloques de alto riesgo.</p> <p>e.) Etopósido en el bloque 3 para alto riesgo.</p> <p>f.) Altas dosis de Citarabina IV para el bloque 1 de alto riesgo.</p> <p>g.) Danorrubicina en el bloque 2 para alto riesgo.</p> <p>h.) Ciclofosfamida en el bloque 1 de alto riesgo.</p> <p>i.) Ifosfamida en el bloque 2 de alto riesgo.</p> <p>j.) L-Asparaginasa en los 3 bloques para alto riesgo.</p>	<p>Dexametasona.</p> <p>c.) No se da Vincristina.</p> <p>d.) No se da Hidrocortizona ni Citarabina IV.</p> <p>e.) No se da Etopósido.</p> <p>f.) No se dan altas dosis de Citarabina IV.</p> <p>g.) No se da Danorrubicina.</p> <p>h.) No se da Ciclofosfamida.</p> <p>i.) No se da Ifosfamida.</p> <p>j.) No se da L-Asparaginasa.</p>	<p>Dexametasona.</p> <p>c.) Vincristina en los 4 bloques para todos los grupos de riesgo.</p> <p>d.) No se da Hidrocortizona IV, no así Citarabina IV en los 4 bloques para todos los grupos de riesgo.</p> <p>e.) Etopósido en los 4 bloques para todos los grupos de riesgo.</p> <p>f.) Citarabina IV en los 4 bloques para todos los grupos de riesgo.</p> <p>g.) No se da Danorrubicina.</p> <p>h.) Ciclofosfamida en los 4 bloques para todos los grupos de riesgo.</p> <p>i.) No se da Ifosfamida.</p> <p>j.) No se da L-Asparaginasa.</p>
Reinducción	<p>a.) Se divide en Fase 1 y 2.</p> <p>b.) Dexametasona el día 1 y 24.</p> <p>c.) Doxorrubicina el día 1 y 8.</p> <p>d.) No se da Metrotexate IM.</p> <p>e.) Metrotexate intratecal.</p> <p>f.) Ciclofosfamida el día 15 y 16.</p> <p>g.) Citarabina IV.</p> <p>h.) 1 ciclo de</p>	<p>a.) Consta de una sola fase.</p> <p>b.) Dexametasona por 21 días.</p> <p>c.) Daunomicina el día 1.</p> <p>d.) Metrotexate IM.</p> <p>e.) Metrotexate, Citarabina e Hidrocortizona intratecal.</p> <p>f.) No se da Ciclofosfamida.</p> <p>g.) Citarabina IV.</p> <p>h.) 1 ciclo de</p>	<p>a.) Consta de una sola fase.</p> <p>b.) Prednisona por 21 días.</p> <p>c.) Doxorrubicina el día 0.</p> <p>d.) Metrotexate IM para alto riesgo.</p> <p>e.) Metrotexate, Citarabina e Hidrocortizona intratecal.</p> <p>f.) No se da Ciclofosfamida.</p> <p>g.) No se da Citarabina IV.</p> <p>h.) 1 ciclo de</p>

	reinducción para el grupo de bajo riesgo, para riesgo estándar 2 ciclos y para riesgo alto 3 ciclos.	reinducción para todos los grupos de riesgo.	reinducción par todos los grupos de riesgo.
Mantenimiento	a.) Dexametasona PO. b.) Metrotexate Intratecal. c.) No se da Ciclofosfamida IV d.) No se da Citarabina. e.) No se da Doxorubicina. f.) No se da L-Asparaginasa	a.) Dexametasona PO. b.) Metrotexate intratecal. c.) Ciclofosfamida IV. d.) Citarabina IV. e.) Doxorubicina IV. f.) L-Asparaginasa IM.	a.) Prednisona. b.) No se da Metrotexate intratecal. c.) Ciclofosfamida IV. d.) Citarabina IV. e.) No se da Doxorubicina. f.) L-Asparaginasa IM.

(Anexo 6)

En este estudio, no se analiza la sobrevida de los pacientes según protocolo de tratamiento utilizado, ya que los objetivos son determinar la sobrevida global, sobrevida libre de eventos y por grupo de riesgo a los 5 años de diagnóstico y tratamiento, no así analizar la relación de esta sobrevida según el protocolo de tratamiento utilizado, ya que este estudio no es analítico sino descriptivo.

7. CONCLUSIONES

1. El rango de edad de mayor incidencia de los pacientes diagnosticados con Leucemia linfoblástica aguda fue de 5 y 9 años con 48.31%. El sexo de mayor incidencia de los pacientes fue el sexo masculino con 51.68%. El lugar de procedencia de mayor incidencia de los paciente fue el departamento de Guatemala con 32.58%.
2. Los esquemas terapéuticos para LLA utilizados en cada hospital son diferentes en cada uno, exceptuando en el HGSJDD y el Hospital infantil Juan Pablo II en donde se utiliza el mismo protocolo de tratamiento. Las diferencias son las siguientes:
 - 2.1 Para el ciclo de inducción: En la UNOP está dividido en dos fases; no se utiliza Citarabina ni 6-Mercaptopurina en el HGSJDD y Hosp. Infantil JP II y en éstos dos últimos, se utiliza Dexametasona en lugar de Prednisona.
 - 2.2 Para el ciclo de consolidación: en la UNOP se dan 3 bloques de este ciclo para el grupo de alto riesgo, dejando 4 semanas entre cada bloque; en el IGSS se da 1 bloque para todos los grupos de riesgo y en el HGSJDD y Hosp. Infantil JP II se dan 4 bloques seguidos para todos los grupos de riesgo. En la UNOP se utiliza Dexametasona, Hidrocortizona Citarabina IV y L-Asparaginasa para alto riesgo, Danorrubicina e Ifosfamida (en el bloque 2 para alto riesgo); en el IGSS no se utiliza Vincristina, Etopósido, altas dosis de Citarabina ni Ciclofosfamida.
 - 2.3 Para el ciclo de reinducción: en la UNOP está dividido en dos fases y se da un ciclo para bajo riesgo, dos para riesgo estándar y tres para alto riesgo; en el HGSJDD y en el Hosp. Infantil JP II se utiliza Prednisona y no se utiliza Citarabina IV; en el IGSS se utiliza Daunomicina; en la UNOP no se da Metrotexate IV y se da Ciclofosfamida.
 - 2.4 Para el ciclo de mantenimiento: en el HGSJDD y Hosp. Infantil JP II se utiliza Prednisona y no se utiliza Metrotexate intratecal; en la UNOP no se utiliza Ciclofosfamida IV, Citarabina IV ni L-Asparaginasa IM; en el IGSS se utiliza Doxorubicina IV.

3. La Sobrevida global de los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda fue de 71% a los 60 meses del diagnóstico y tratamiento. El promedio del tiempo de sobrevida global es de 49.57 meses, y la sobrevida libre de eventos fue de 51% a los 5 años. La sobrevida para el grupo de Bajo riesgo, es de 96% a los 60 meses del diagnóstico y tratamiento. El promedio del tiempo de sobrevida para este grupo es de 59.20 meses. La sobrevida para el grupo de Alto riesgo, es de 48% a los 60 meses del diagnóstico y tratamiento. El promedio del tiempo de sobrevida para este grupo es de 39.72 meses.

8. RECOMENDACIONES

8.1 Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala

- Implementar el monitoreo de enfermedades hematológicas en la población infantil de Guatemala, para lograr una detección temprana de las enfermedades y una mejor sobrevida de estos pacientes.
- Efectuar acciones de apoyo, capacitación, regulación y modernización de los servicios de salud, para poder brindar una mejor atención en salud y lograr las detecciones tempranas de enfermedades hemato-oncológicas en la población infantil y adolescente de Guatemala.
- Velar por los grupos más postergados del país.

8.2 A las instituciones donde se realizó la investigación

- Estandarizar el manejo de pacientes hematológicos.
- Mejorar la infraestructura y modernizar los sistemas de archivo en las instituciones, para que en futuras investigaciones se pueda lograr mayor calidad de datos y contribuir con la investigación médica.

8.3 A la Unidad de trabajos de graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

- Promover la realización de investigaciones que sirvan para implementar programas y generar estadísticas de la situación de salud de la población infantil que padece enfermedades hematológicas.

8.4 Médicos y estudiantes de medicina en general

- Velar por la adecuada detección temprana y referencia de casos diagnosticados con enfermedades hematológicas.

8.5 A la población en general

- Acudir a los servicios de salud para evaluación al presentar sintomatología o sospecha de una enfermedad oncológica, así colaborar con instituciones en pro de la salud de Guatemala.

9. APORTES

9.1 A las Instituciones de Salud Pública, instituciones privadas y el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social donde se realizó la investigación

- Se presentó el informe el cual evaluó la sobrevida global y sobrevida libre de eventos de los pacientes menores de 1 a mayores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, con el fin de que dicha información contribuya como estadística de sobrevida de estos pacientes en forma global y por grupo de riesgo al cual pertenezcan.
- Los datos obtenidos, brindan la caracterización de la sobrevida, edad, sexo y procedencia mas frecuente que tienen los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, siendo los datos obtenidos de las principales instituciones las cuales brindan tratamiento a nivel nacional de estos pacientes.

9.2 A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

- Este estudio proporciona datos sobre la sobrevida global, sobrevida libre de eventos y sobrevida por grupo de riesgo de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda en Guatemala, el cual aporta datos para investigaciones posteriores en el tema.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azaela F, Castro Rodríguez G. Caracterización de pacientes con Leucemia diagnosticada en el departamento de Patología y Hematología del Hospital Escuela [en línea]. Rev. Médica Honduras trabajos científicos originales. 2008 76: 153-158 [accesado 8 Abr 2011]; Disponible en: www.bvs.hn/RMH/pdf/2008/pdf/Vol76-4-2008.pdf
2. Lassaletta A. Leucemia linfoblástica aguda [en línea] Madrid. Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. 2004 [accesado 15 Feb 2011] {8 páginas} Disponible en: [http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/USER/Leucemia_linfoblastica_aguda\(1\).pdf](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/USER/Leucemia_linfoblastica_aguda(1).pdf)
3. Universidad del Valle, Cali, Colombia. Resultados del tratamiento de Leucemia linfoblástica aguda en niños. Colombia Médica [en línea] 1999;30(4):1-10 (accesado 6 Abr 2011). Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos904/resultados-leucemia-linfoblastica>
4. Martínez Medina L, Dávila Ortega J, Cajero Avelar A, González Pérez Maldonado R. Niños con cáncer, neutropenia y fiebre: Estudio de tres años en el Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo, en Aguascalientes Rev. de Enfermedades Infecciosas en Pediatría [en línea] 2008 Abr. 21(84) 1-10. (Accesado 8 de Abr. 2011) disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2008/eip082d.pdf>
5. The Leukemia & Lymphoma Society. Leucemia linfocítica aguda. [en línea] 05 jun 2008. [accesado 12 Ene 2011.] Disponible en: http://www.lls.org/content/national_content/resourcecenter/freeeducationmaterials/spanish/pdf/sp_all.
6. Grupo del Banco Mundial. Datos y estadísticas [en línea] Banco Mundial 2011 {accesado 4 Abr 2011}. Disponible en: <http://go.worldbank.org/5LABJBDNU0>
7. Suárez Soto CM. Administración de recursos humanos técnicos y económicos en la Unidad Nacional de Cáncer Infantil del Hospital Roosevelt [tesis Administración] Guatemala: Universidad Francisco Marroquín, Facultad de Ciencias Económicas;1999.
8. Zelada Orantes SE. Sobrevida en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda: Estudio descriptivo realizado en el departamento de hematología pediátrica del Hospital HGSJDD, en el período de enero de 1985 a abril de 1991. [tesis Médico y

- Cirujano] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas;1991
9. Fundación Ayúdame a Vivir. Quiénes Somos [en línea] Guatemala 2009 (accesado 2 Abr 2011) Disponible en: <http://www.ayuvi.org.gt>
 10. Hospital General San Juan de Dios. Información general [en línea] Guatemala 2007 (accesado 2 Abr 2011) disponible en : <http://www.hopitalsanjuan.dediosguatemala.com.infogeneral.shtml>
 11. Arzobispado de Guatemala Cáritas Arquidiocesana Hospital Infantil Juan Pablo II. Presentación [en línea] 2006 (accesado 2 Abr 2011) disponible en : <http://www.hospitalinfantiljuanpabloii.org.gt>
 12. Vivanco Martínez JL, López Pérez J, Meleno Moreno C, Torres Valdivieso MJ, Palacios López ME, Contra Gómez T, et al. Resultados del tratamiento de niños diagnosticados de linfomas no Hodgkin y leucemias linfoblásticas agudas de células B tratados con protocolos BFM GOPM [en línea] Sección de Hemato-Oncología Pediátrica. España 1998;49(6):603-8. (accesado 3 Abr 2011) Disponible en : <http://www.aeped.es/sites/default/files/anales/49-6-10.pdf>
 13. Combariza JF, Casas CP, Rodriguez M, Cardona AF, Ospina E, Grajales E. Supervivencia en adultos con leucemia linfocítica aguda de novo tratados con el esquema HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología [en línea] Rev Colomb Cancerol 2007;11(2): 92-100 (accesado 3 Abr 2011) Disponible en: [http://www.cancer.gov.co/documentos/RevistaCC2007%20Vol%2011\(2\)/rcc2007v11n2a03Abstract.pdf](http://www.cancer.gov.co/documentos/RevistaCC2007%20Vol%2011(2)/rcc2007v11n2a03Abstract.pdf)
 14. Abaira V. Análisis de supervivencia. [en línea] Salud Madrid Hospital Universitario Ramón y Cajal; 2005 [accesado 9 Abr 2011]. Disponible en: http://www.hrc.es/bioest/M_docente.html#tema8
 15. Aguayo Canela M, Lora Monge E. Cómo hacer “paso a paso” un análisis de supervivencia con SPSS para Windows. [en línea]. Sevilla: Docuweb Fabis; 2006 [accesado 9 Abr 2011]. Disponible en: http://epidemiologiaanimalhumana.Com/yahoo_site_admin/assets/docs/como_hacer_paso_a_paso_supervivencia1.279101115.pdf
 16. Villate Villatoro HL. Complicaciones más frecuentes en niños menores de 12 años con diagnóstico de LLA ingresados al Depto de Pediatría de HGSJDD . [tesis Médico y Cirujano] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas;1993.

17. Pita Fernández S. Análisis de supervivencia. [en línea] España; CAD Atención Primaria 1995 "Actualización "24 Sept. 2001; [accesado 9 Abr 2011] (2):130-5. Disponible en: <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/supervivencia/supervivencia.asp>
18. Flores Luna L, Zamora Muñoz S, Salazar Martínez E, Lazcano Ponce E. Análisis de supervivencia. Aplicación en una muestra de mujeres con cáncer cervical en México. Salud pública [en línea] may-jun 2000 [accesado 9 Abr 2011]; 42(3): 242-51. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342000000300011
19. Molinero L. Tiempo hasta que ocurre un suceso. Análisis de supervivencia. [en línea]. Alce ingeniería; Jun. 2001 [accesado 9 Abr 2011]; Disponible en: <http://www.seh-lilha.org/superviv1.htm>
20. Gómez Melis G. Técnicas estadísticas en análisis de supervivencia. [en línea]. Barcelona: ICB digital: 2002 [accesado 9 Abr 2011]. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/icbdigital/pdfarticulo/articulo5.pdf>
21. Gutiérrez Villafuerte C, Witeburry A. Análisis de supervivencia. [en línea]. Lima: epiredperu; Feb 2006 [accesado 9 Abr 2011]. Disponible en: <http://www.epiredperu.net/EstadisticaSanfer/docs/1303-supervivencia.pdf>
22. Salinas MF. Modelos de regresión VI. Análisis de supervivencia. Ciencia y trabajo [en línea] Abr/Jun 2008 [accesado 9 Abr 2011]; 10 (28): 75-78. Disponible en: <http://www.cienciaytrabajo.cl/pdfs/28/pagina%2075.pdf>
23. Castañeda J, Pérez A, Gil FY. Tamaño de la muestra en análisis de sobrevivencia: Revista colombiana de estadística [en línea] 2000; 23(02):46-64 [accesado 9 Abr 2011]; Disponible en: http://www.ciencias.unal.edu.co/publicaciones/estadistica/rce/V23/V23_2_46CastañedaPerezGil.pdf
24. Pita Fernández S. Unidad epidemiológica y bioestadística [en línea] España: Complejo Hospitalario Universitario de Coruña. 2001 [accesado 4 Abr. 2011] Disponible en: <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/supervivencia/supervivencia.asp>
25. De los Reyes I, Martínez T, Vizcaína M, Moreno C. Linfoma de célula grande en niños y adolescentes. (1980-2001). Instituto Nacional de Cancerología. Colombia: Revista Colombiana de Cancerología [en línea] 2005;9(1):19-28 (accesado 8 Abr 2011). Disponible en:

- http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articul=34899&id_seccion=1161&id_ejemplar=3600&id_revista=92
26. Kliegman R, Behrman RE, Jenson Hal B. Nelson Tratado de Pediatría. 18 ed. España: Elsevier;2009.
 27. Aranda Alcaide E. La leucemia infantil. [en línea] Rev. Digital Investigación y Educación. 2006 Ago [accesado 9 Abr 2011] 3(26):1-4. Disponible en: http://www.csicsif.es/andalucia/modules/mod_sevilla/archivos/revistaense/n26/26040152.pdf
 28. Amaru R, Torres G, Limachi M, Peñaloza R, Miguez H, Varga ML, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: evaluación de 933 casos. 2008 Nov. 53(2):10-22. [accesado 14 Abr 2011] Disponible en: www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/chc/v53n2/v53n2a02.pdf
 29. Vargas L. Cáncer en pediatría: aspectos generales Rev. Chilena de Pediatría [en línea]. 2000 Jul. [accesado 9 Abr 2011] 71(4):102-117. Disponible en: www.scielo.cl/scielo.php
 30. Sierrasesúmaga L, Antillón F, Bernaola E, Patiño A, San Julián M. Tratado de Oncología Pediátrica: enfermedades malignas del niño y del adolescente. Madrid: Pearson; 2006.
 31. Schrappe M, Baruchel A, Stanulla M, Hunger S, Silverman S, Harrison C, et al. SIOP Education Book 2010: International Society of Pediatric Oncology. [en línea] Boston: 2010. [accesado 9 Abr 2011] Disponible en: https://www.cure4kids.org/ums/home/public_area/pubcourse/?courses_id=128
 32. American Cancer Society. Leucemia en niños. [en línea] Ene. 2011 [accesado 13 Feb 2011] Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002289-pdf>.
 33. Schrappe M, Camitta B, Gaynon P, Pui CH, Gustafsson G, Janka-Schaub GE, et al. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. Rev. nature journal [en línea] 2000;14(12):2193-4 [accesado 13 jun 2011] Disponible en: <http://www.nature.com/leu/journal/v14/n12/full/2401977a.html>
 34. Gugliotta L. La Asparaginasa y las complicaciones hemostáticas en la leucemia linfoblástica aguda. Roma: Grupo Italiano Malattie Ematologiche [en línea] 1993 [accesado 20 Feb. 2011] Disponible en: <http://www.sepeap.org/archivos/libros/HEMATOLOGIA/coagulacion/13.pdf>

35. Pontífica Universidad de Chile. Protocolo de tratamiento de LLA en niños y adolescentes. Oncología Pediátrica Universidad Católica de Chile [en línea] 2004 [accesado 12 Feb 2011] Disponible en: http://contacto.med.puc.cl/oncologia_pediatria/PDF/protocolo_leucemia.pdf
36. García-Pelayo R. Diccionario básico de la lengua española. México D.F: Larousse. 1996.
37. Feinholz Klip D. Consideraciones sobre el concepto de riesgo en el campo de la salud México: Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco. 2001 [accesado 4 Abr. 2011] Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/325/32510703.pdf>
38. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. 4ª ed. México D.F: McGrawhill;1991.
39. Rozman C. Compendio de medicina interna. 3ªed. Barcelona: Elsevier;2006.
40. Pautas Internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos [en línea] CIEB 2002 [accesado 10 Abr 2011] Disponible en: http://www.uchile.cl/biotica/doc/epidem_5htm
41. Vergara Domínguez B, Cedré Hernández T, Martínez Cárdenas L, López García C, González Ceivane F, Pich León V. Supervivencia y calidad de vida de pacientes con leucemia linfocítica aguda. Resultados del Hospital Pediátrico «José Luis Miranda» (1969-2003). Rev Cubana Pediatr [en línea] 2005;77(3-4):1-12 (accesado 6 Abr 2011). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol77_3_05/ped013
42. Vergara Domínguez B, Cedré Hernández T, Martínez Cárdenas L, López García C, González Ceivane F, Pich León V, et al. Evolución de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica en 29 años (1972-2000). An Pediatr (Barc) [en línea] 2006;64(1):52-8 (accesado 6 Abr 2011). Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/37/37v64n01a13083832pdf00.pdf>

11. ANEXOS

Anexo 1

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD –CICS UNIDAD

DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE SOBREVIDA DE PACIENTES
MAYORES DE 1 A MENORES DE 12 AÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA, SIN TRATAMIENTO PREVIO, QUE CONSULTARON DEL 1 DE ENERO DE
2004 AL 1 DE ENERO DE 2005 EN CUATRO HOSPITALES DE REFERENCIA
NACIONAL 5 AÑOS DE SU DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

1. Institución: UNOP
IGGS
HGSJD
Hospital Infantil Juan Pablo II

2. Datos Generales:

- Número de Registro hospitalario: _____
- Fecha de ingreso: ____/____/200____
- Procedencia: _____

Sexo: F Edad al momento diagnóstico: _____ años

M

3. Grupo de Riesgo al que pertenece:

- Alto Riesgo
- Bajo Riesgo
- Especifique los hallazgos clínicos que confirman a qué grupo de riesgo pertenece el paciente:

4. Datos de Laboratorio:

- Recuento de leucocitos (mm³) < 5.000 5.000-10.000
10.000-49.000 > 50.000

5. Afectación extramedular : Ninguna:

Testicular: SNC

6. Médula ósea:

- Estirpe celular pre B B T

- Número de blastos (μL) < 5.000 5,000-10,000 >10,000

7. Anomalías cromosómicas:

Ninguna

Síndrome de Down (Trisomía 21)

Otra

- Translocaciones:

T (9;22) (q34;q11) o cromosoma Philadelphia (Ph+)

Otra

8. Tratamiento:

Protocolo utilizado: P 1 P2 P3

9. Evento que influye en la supervivencia de los pacientes con LLA

• Fecha de Diagnóstico:

• Fecha de defunción:

• Fecha de abandono:

- Fecha de 1era. Recaída:
- Paciente vivo a los 5 años de diagnóstico y tratamiento:

Anexo 2

Esquema Global de Tratamiento para LLA

LLAB, < 10 años, BRP, Blastos < 100000, CD10pos	Pr1	PrM/MI	Pr2	Mant A				
LLAB, > 10 años, BRP Blastos < 100000, CD10pos	Pr1	PrM/MI	Pr2	Mant AR				
LLAT, Linfoma T, BRP	Pr1	PrM/MI	Pr2	Mant T				
LLAB, Blastos >100000 y/o hipodiploide y/o CD10 neg	Pr1	PrM/MI	Pr2	Mant B				
LLAB o T, MRP + sin remisión día 15	Pr1	HR 1	HR 2	HR 3	HR 1	HR 2	HR 3	Mant o T

Pr1: protocolo 1 **PrM/MI:** protocolo M/MI **Pr2:** protocolo 2

HR1: Block HR1 **HR2:** Block HR2 **HR3:** Block HR3

Mant: Mantencion (A,B o T)

TMO: Trasplante alogeneico de precursores hematopoiéticos

BRP: buena respuesta a prednisona

MRP: mala respuesta a prednisona

Anexo 3

Cuadro 1

No.	Grupos	Datos	Tiempo	No.	Grupos	Datos	Tiempo
91	SG	1	0.83	135	SG	0	75.50
92	SG	0	81.70	136	SG	1	18.43
93	SG	1	8.50	137	SG	1	0.56
94	SG	0	84.70	138	SG	1	0.06
95	SG	0	83.20	139	SG	1	5.23
96	SG	1	39.23	140	SG	0	14.63
97	SG	0	84.13	141	SG	0	73.56
98	SG	0	86.00	142	SG	0	42.06
99	SG	1	28.70	143	SG	0	79.53
100	SG	0	86.96	144	SG	1	17.26
101	SG	0	58.60	145	SG	0	57.36
102	SG	1	58.63	146	SG	1	0.66
103	SG	1	0.86	147	SG	0	0.50
104	SG	0	85.83	148	SG	0	74.73
105	SG	0	66.96	149	SG	0	73.90
106	SG	0	86.10	150	SG	0	78.06
107	SG	0	81.83	151	SG	1	10.43
108	SG	0	81.53	152	SG	1	0.86
109	SG	0	19.76	153	SG	0	77.13
110	SG	0	81.70	154	SG	0	75.86
111	SG	1	13.76	155	SG	0	77.73
112	SG	1	33.96	156	SG	0	72.73
113	SG	0	84.20	157	SG	0	74.33
114	SG	1	1.66	158	SG	0	20.50
115	SG	0	51.00	159	SG	0	79.83
116	SG	1	7.36	160	SG	0	76.7
117	SG	0	80.16	161	SG	0	72.13
118	SG	0	5.73	162	SG	0	83
119	SG	0	79.10	163	SG	0	82.23
120	SG	1	15.50	164	SG	0	76.43
121	SG	0	83.00	165	SG	0	30.70
122	SG	1	18.26	166	SG	1	13.83
123	SG	0	77.96	167	SG	1	9.66
124	SG	0	14.96	168	SG	0	80.23
125	SG	0	77.46	169	SG	0	4.33
126	SG	1	10.66	170	SG	0	50.33
127	SG	1	1.40	171	SG	0	2.36
128	SG	0	73.50	172	SG	0	66.66
129	SG	0	8.33	173	SG	1	0.7
130	SG	0	81.46	174	SG	0	70.63
131	SG	0	80.46	175	SG	0	48
132	SG	0	80.20	176	SG	0	60.60
133	SG	0	78.33	177	SG	0	61.90
134	SG	0	79.56	178	SG	0	0.83

Anexo 4

Cuadro 2

No.	Grupo	Defunción	Tiempo	No.	Grupo	Defunción	Tiempo
1	Bajo	0	76.13	46	Alto	0	75.50
2	Bajo	1	0.83	47	Alto	1	18.43
3	Bajo	0	81.70	48	Alto	1	0.56
4	Alto	1	8.50	49	Alto	1	0.06
5	Bajo	0	84.70	50	Alto	1	5.23
6	Bajo	0	83.20	51	Bajo	0	14.63
7	Alto	1	39.23	52	Alto	0	73.56
8	Alto	0	84.13	53	Alto	0	42.06
9	Alto	0	86.00	54	Bajo	0	79.53
10	Alto	1	28.70	55	Alto	1	17.26
11	Bajo	0	86.96	56	Alto	0	57.36
12	Bajo	0	58.60	57	Alto	1	0.66
13	Alto	1	58.63	58	Alto	0	0.50
14	Alto	1	0.86	59	Alto	0	74.73
15	Bajo	0	85.83	60	Bajo	0	73.90
16	Bajo	0	66.96	61	Bajo	0	78.06
17	Bajo	0	86.10	62	Alto	1	10.43
18	Alto	0	81.83	63	Alto	1	0.86
19	Bajo	0	81.53	64	Alto	0	77.13
20	Bajo	0	19.76	65	Bajo	0	75.86
21	Alto	0	81.70	66	Bajo	0	77.73
22	Alto	1	13.76	67	Bajo	0	72.73
23	Alto	1	33.96	68	Bajo	0	74.33
24	Alto	0	84.20	69	Bajo	0	20.50
25	Alto	1	1.66	70	Bajo	0	79.83
26	Bajo	0	51.00	71	Bajo	0	76.7
27	Alto	1	7.36	72	Bajo	0	72.13
28	Alto	0	80.16	73	Bajo	0	83
29	Bajo	0	5.73	74	Bajo	0	82.23
30	Alto	0	79.10	75	Bajo	0	76.43
31	Alto	1	15.50	76	Bajo	0	30.70
32	Bajo	0	83.00	77	Alto	1	13.83
33	Alto	1	18.26	78	Alto	1	9.66
34	Bajo	0	77.96	79	Bajo	0	80.23
35	Bajo	0	14.96	80	Bajo	0	4.33
36	Alto	0	77.46	81	Alto	0	50.33
37	Alto	1	10.66	82	Bajo	0	2.36
38	Alto	1	1.40	83	Bajo	0	66.66
39	Bajo	0	73.50	84	Bajo	1	0.7
40	Alto	0	8.33	85	Bajo	0	70.63
41	Bajo	0	81.46	86	Bajo	0	48
42	Alto	0	80.46	87	Bajo	0	60.60
43	Alto	0	80.20	88	Bajo	0	61.90
44	Alto	0	78.33	89	Bajo	0	0.83
45	Alto	0	79.56				

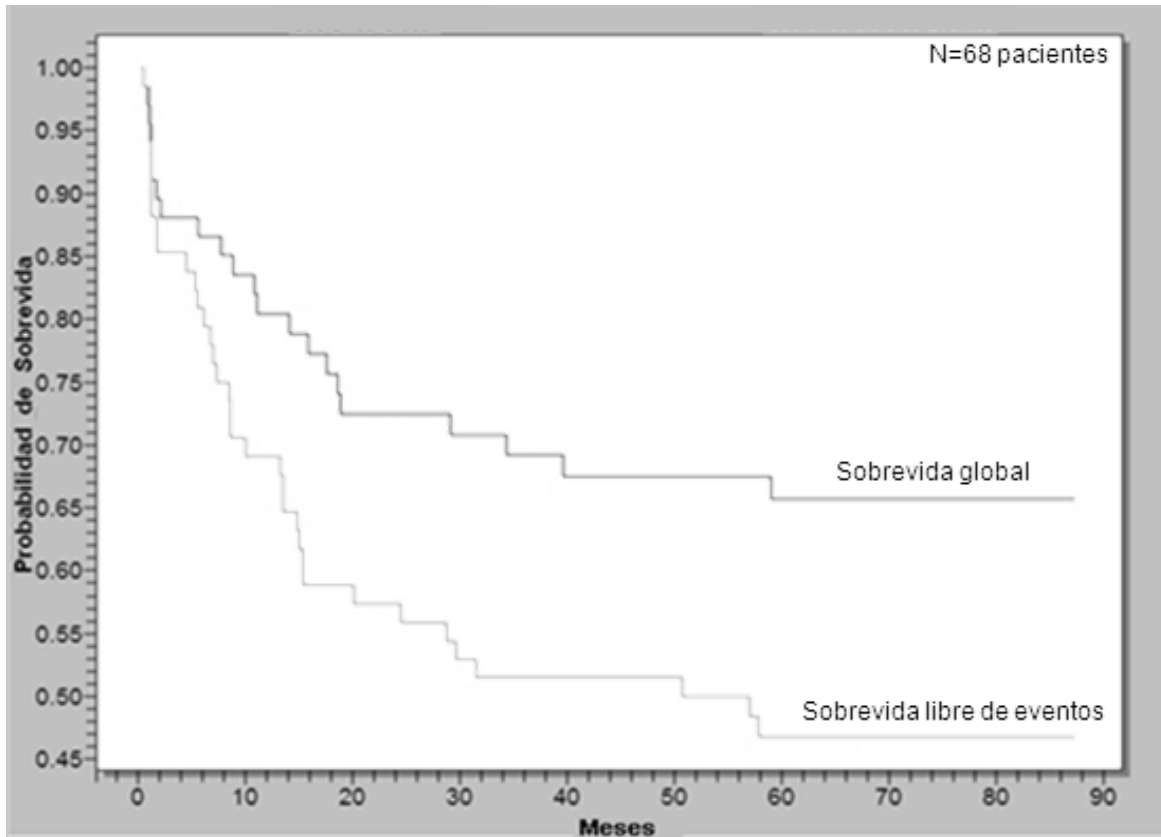
Anexo 5

Cuadro 3

No.	Grupo	sobrevida	tiempo	No.	Grupo	sobrevida	tiempo
1	SLE	0	76.13	69	SG	0	76.13
2	SLE	1	0.83	70	SG	1	0.83
3	SLE	0	81.70	71	SG	0	81.70
4	SLE	1	8.20	72	SG	1	8.50
5	SLE	0	84.70	73	SG	0	84.70
6	SLE	0	83.20	74	SG	0	83.20
7	SLE	1	29.26	75	SG	1	39.23
8	SLE	1	5.03	76	SG	0	84.13
9	SLE	0	86.00	77	SG	0	86.00
10	SLE	1	28.33	78	SG	1	28.70
11	SLE	0	86.96	79	SG	0	86.96
12	SLE	0	58.60	80	SG	0	58.60
13	SLE	1	57.50	81	SG	1	58.63
14	SLE	1	0.86	82	SG	1	0.86
15	SLE	0	85.83	83	SG	0	85.83
16	SLE	0	66.96	84	SG	0	66.96
17	SLE	0	86.10	85	SG	0	86.10
18	SLE	1	6.96	86	SG	0	81.83
19	SLE	0	81.53	87	SG	0	81.53
20	SLE	1	19.76	88	SG	0	19.76
21	SLE	0	81.70	89	SG	0	81.70
22	SLE	1	13.13	90	SG	1	13.76
23	SLE	1	24.10	91	SG	1	33.96
24	SLE	0	84.20	92	SG	0	84.20
25	SLE	1	1.36	93	SG	1	1.66
26	SLE	0	51.00	94	SG	0	51.00
27	SLE	1	6.36	95	SG	1	7.36
28	SLE	0	80.16	96	SG	0	80.16
29	SLE	1	5.73	97	SG	0	5.73
30	SLE	1	13.10	98	SG	0	79.10
31	SLE	1	14.93	99	SG	1	15.50
32	SLE	0	83.00	100	SG	0	83.00
33	SLE	1	12.86	101	SG	1	18.26
34	SLE	0	77.96	102	SG	0	77.96
35	SLE	1	14.96	103	SG	0	14.96
36	SLE	0	77.46	104	SG	0	77.46
37	SLE	1	9.56	105	SG	1	10.66
38	SLE	1	1.40	106	SG	1	1.40
39	SLE	0	73.50	107	SG	0	73.50
40	SLE	1	5.10	108	SG	0	8.33
41	SLE	0	81.46	109	SG	0	81.46
42	SLE	0	80.46	110	SG	0	80.46
43	SLE	0	80.20	111	SG	0	80.20
44	SLE	0	78.33	112	SG	0	78.33
45	SLE	0	79.56	113	SG	0	79.56
46	SLE	0	75.50	114	SG	0	75.50
47	SLE	1	8.26	115	SG	1	18.43
48	SLE	1	0.56	116	SG	1	0.56
49	SLE	1	0.06	117	SG	1	0.06
50	SLE	1	4.10	118	SG	1	5.23
51	SLE	1	14.63	119	SG	0	14.63
52	SLE	1	8.06	120	SG	0	73.56
53	SLE	0	42.06	121	SG	0	42.06
54	SLE	0	79.53	122	SG	0	79.53
55	SLE	1	14.53	123	SG	1	17.26
56	SLE	1	56.63	124	SG	0	57.36
57	SLE	1	0.66	125	SG	1	0.66
58	SLE	1	0.50	126	SG	0	0.50
59	SLE	1	0.83	127	SG	0	74.73
60	SLE	0	73.90	128	SG	0	73.90
61	SLE	1	31.13	129	SG	0	78.06
62	SLE	1	6.63	130	SG	1	10.43
63	SLE	1	0.86	131	SG	1	0.86
64	SLE	0	77.13	132	SG	0	77.13
65	SLE	0	75.86	133	SG	0	75.86
66	SLE	1	50.40	134	SG	0	77.73
67	SLE	0	72.73	135	SG	0	72.73
68	SLE	0	74.33	136	SG	0	74.33

Gráfica 3

Sobrevida global y Sobrevida libre de eventos de los pacientes mayores de 1 a menores de 12 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda diagnosticados del 1 de enero de 2004 al 1 de enero de 2005 en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica. Guatemala, julio 2011.



Fuente: Cuadro 3 anexo 5, obtenido de los expedientes médicos de pacientes diagnosticados con Leucemia linfoblástica aguda del 1 de enero de 2004 a 1 de enero de 2005, en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica. Realizado en abril-mayo de 2011

Anexo 6

Diferentes protocolos de tratamiento utilizados en los cuatro hospitales de referencia Nacional

Protocolo 1: Protocolo de tratamiento de LLA en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica UNOP del 2007

El tratamiento se divide en cuatro etapas: Inducción, Consolidación Re-inducción y Mantenimiento.

Inducción

Para: Bajo riesgo, **intermedio y alto (el mismo orden de medicamentos, con las diferencias marcadas)**

Inicio Fase 1A:

Día	Medicamento	Dosis
1-28	Prednisona	60mg/m2/día VO
8,15,22,29	Vincristina	1.5mg/m2/día
8 y 15 Para riesgo intermedio y alto riesgo 8,15,22,29	Danorrubicina	30mg/m2/día en infusión para 1 hora.
12,15,18,21,24,27,30,33	L-Asparaginasa	10,000 U/m2/día IM

Fase 1 B:

Día	Medicamento	Dosis
36 y 64	Ciclofosfamida	1,000mg/m2/d en infusión para 1 hora.
38,39,40,41;45,46,47,48; 52,53,54,55;59,60,61,62	Ara-C (Citarabina)	75mg/m2/d IV
36-64	6MP (6-Mercaptopurina)	60mg/m2/d
1,8*,14,22*,33,45,59	MTX (Metrotexate) Intratecal	Según edad: 1año:8mg; 2 años:10mg; ≥3años:12mg.

*si estado SNC-2 ó SNC-3 ó PL traumática: agregar MTX intratecal en día 8/22

(SNC1: no se detectan blastos en el LCR; SNC2: < de 5 GB/μL con blastos detectables en LCR; SNC3: ≥de 5 GB/μL con blastos detectables en el LCR o parálisis de nervios craneales)

Consolidación

Bajo Riesgo e Intermedio con LLA estirpe B y **Riesgo intermedio con LLA estirpe T (el mismo orden de medicamentos, con las diferencias marcadas)**

Día	Medicamento	Dosis
1-56	6MP (6-Mercaptopurina)	25-50mg/m2/d VO en la tarde con estómago vacío, sin leche.
8,22,36,50	MTX (Metrotexate)	2,000mg/m2 en infusión para 24 hrs. (10% en 0.5 h, 90% en 23.5 h) Para riesgo intermedio de LLA estirpe T la dosis es de 5,000mg/m2
10,11,12;24,25,26;38,39, 40;52,53,54	Rescate LCV (Leucovarina)	15mg/m2 IV a h: 42,48,54
8,22,36,50	MTX (Metrotexate) intratecal	Según edad: 1año: 8mg; 2años: 10mg; ≥3años:12mgs.

Consolidación

Alto Riesgo: Bloque 1, **Bloque 2**, Bloque 3 dejando 4 semanas entre cada bloque **(el mismo orden de medicamentos para cada bloque, con las diferencias marcadas)**

Día	Medicamento	Dosis
1-5	Dexametasona	20mg/m ² /d VO
<u>1 y 2</u>	<u>Hidrocortizona-Ara-C (Citarabina)</u>	<u>2.000mg/m² X 4 cada 12 hrs. En infusión para 3 hrs.</u>
<u>3,4 y 5</u> *1 continúa adelante	<u>VP-16 (Etopósido)</u>	<u>100mg/m² X 5 cada 12 hrs. En infusión para 1 hra.</u>
1 y 6	Vincristina	1.5mg/m ² /d IV
5 y 6	Altas dosis de Ara-C (Citarabina)	2,000 mg/m ² X 2 en infusión para 3 hrs.
5	Danorrubicina	30mg/m² en infusión para 24hrs.
1	Altas dosis de MTX (Metotrexate)	5,000mg/m ² en infusión para 24 hrs.
2 y 3	Leucovarina (Rescate)	15mg/m ² IV X 3 (h: 42,48,54)
2,3 y 4	CFM (Ciclofosfamida) IFO (Ifosfamida)	200mg/m ² X 5 en infusión para 1hra. (+ 70mg/m ² IV X 3 a 0,4,8hrs. 800mg/m² X 5 en infusión para 1 hra (300mg/m² IV X 3 a 0,4,8hrs.)
*1 continuación de bloque 3 <u>6 y 11</u>	L-Asparaginasa	25,000 U/m ² /d IM
1 5* * solo en pacientes con daño a SNC <u>5</u>	MTX/Ara-C/Hidro Intratecal	Según edad: 1<2 años: MTX 8mg, Ara-C 20mg, Hidro 16mg; 2<3 años: MTX 10mg, Ara-C 26mg, Hidro 20mg; >3 años: MTX 12mg, Ara-C 30mg, Hidro 24mg.

Reinducción

Inicio Fase 1:

Día	Medicamento	Dosis
1-24	Dexametasona	10mg/m ² /día VO o IV
1 y 8	Vincristina	1.5mg/m ² /día IV
1 y 8	Doxorrubicina	30mg/m ² /día en infusión para 1 hra.
1,4,8 y 11	L-Asparaginasa	10,000 U/m ² /d IM

Inicio Fase 2:

Día	Medicamento	Dosis
15 y 16	CFM (Ciclofosfamida)	500mg/m ² /d en infusión para 1 hora.(400mg/m ² IV X 3 a 0,4,8 hrs.
17,18,19,20,24,25,26,27	Ara-C (Citarabina)	75mg/m ² /d IV
15-28	6MP (6-Mercaptopurina)	60mg/m ² /d VO
1*,17,24	MTX (Metotexate) Intratecal	Según edad: 1año:8mg; 2 años:10mg; ≥3años:12mg.

*si SNC (+) agregar MTX intratecal día 1.

- Para el grupo de bajo riesgo se da un ciclo de reinducción, para el grupo de riesgo estándar se dan dos ciclos y para el grupo de alto riesgo se dan tres ciclos 3 y luego el Mantenimiento.

Mantenimiento

- 6MP (6-Mercaptopurina) a 75mg/m² VO diariamente
- MTX Metotexate 20mg/m² PO o IV cada semana
- Dexametasona 6mg/m² VO del día 1-7 cada 8 semanas.
- VCR Vincristina 1.5mg/m² al día 1 cada 8 semanas
- MTX Metotexate intratecal según la edad cada 8 semanas en un total de 18 dosis (para Bajo Riesgo y Riesgo Intermedio) o 23 dosis (para Alto Riesgo que no hace Radioterapia).

Tratamiento profiláctico para SNC

SNC-3:

- Niños con edades ≥ 3 años: 18 Gy craneal
- Niños con edades ≥ 2 años y < de 3 años: 12 Gy craneal
- Niños con edades < de 2 años: No radioterapia, terapia intratecal profiláctica.

Radiación Profiláctica:

- 1-LLA-T recuento de glóbulos blancos > 50,000 leucocitos al diagnóstico.
- 2-LLA-T con mala respuesta a la prednisona
- 3-Hipodiploidias (45 cromosomas)
- 4-Traslocaciones (4;11) ó t(9;22)
- 5-Linaje B recuento de glóbulos blancos >100,000
- Niños con edades ≥2 años y <3 años: 12 Gy
- Niños con edades <2 años: no radioterapia, terapia intratecal profiláctica.
- En los grupos de riesgo bajo y riesgo intermedio se recomiendan un total de 18 dosis de MTX intratecal, la dosis de acuerdo a la edad.

P 2: Protocolo de tratamiento de LLA en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social IGSS

Inducción

Día	Medicamento	Dosis
1,8,15,22	Vincristina	1.5 mg/m ² IV
1,28	Prednisona	60 mg/m ² PO /TID
1,8	Daunomicina	25 mg/m ² IV
2,3,5,8,10,12 (15) ^{*1} ,17,19	L-Asparaginasa	10,000 U / m ² IM
22	Ciclofosfamia	1 gramo / m ² IV Dosis en 30 mins.
23-26, 30,33	Ara-C(Citarabina)	75 mg/m ² Dosis IV
22-(36) ^{*2}	6-Mercaptopurina	60 mg/m ² PO
1,15,29 (8,22) ^{*3}	Triple IT	

- ^{*1}si la médula ósea del día 15 con enfermedad se agrega una dosis extra de Daunomicina y tres de L-Asparaginasa
- ^{*2} Metotrexate Intratecal
- ^{*3} pacientes con SNC2 y 3

Observaciones:

Terapia Dirigida al SNC

La clasificación para cuantificar la cantidad de infiltración leucémica en el SNC en el momento del diagnóstico en los pacientes con LLA es la siguiente:

- SNC1: no se detectan blastos en el LCR.
- SNC2: < de 5 GB/μL con blastos detectables en LCR
- SNC3: ≥de 5 GB/μL con blastos detectables en el LCR o parálisis de nervios craneales.

Los pacientes con parálisis de los pares craneales al diagnóstico deben recibir radioterapia local en la base del cráneo.

Los pacientes con SNC 2 luego recibirán IT cada 4 semanas por un año durante el mantenimiento (hasta la semana 53). Los pacientes con estatus SNC 3 al diagnóstico luego recibirán IT cada 4 semanas y 1800 cGy/12 fracciones de radioterapia en combinación con 5 IT a partir de la semana 56 del mantenimiento. En niños menores de 2 años la radioterapia al SNC se dará al cumplir los 2 años.

Dosis de terapia Intratecal basadas en la edad

Fármacos	Dosis y horario			
	< 1 año	1-2 años	2-3	> 3 años
Metotrexate	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg
Hidrocortizona	12 mg	16 mg	20 mg	24 mg
Citarabina	18 mg	24 mg	30 mg	36 mg

Consolidación

Día	Medicamento	Dosis
1-51	Leucovarina + 6-Mercaptopurina	
1-14	6-Mercaptopurina	75 mg/m ² día
36	Metrotexate Intratecal	
1,8,(44,51)* ⁴	Dos ciclos de MTX y triple Intratecal	IV 2 g/m ² (Bajo riesgo) o 3 g/m ² (Alto riesgo) en 3 horas

*⁴para todos los grupos de riesgo

Re-inducción

Se dará en las semana 7-9 para bajo riesgo y en las semanas 7-9 y 17-19 para los pacientes de alto riesgo.

Día	Fármaco	Dosis
1,8,15	Vincristina	1.5 mg/m ² IV
21 días	Dexametasona	8 mg/m ² TID
1	Daunomicina	25 mg/m ² IV
8,10,12, 15	L-Asparaginasa	10,000 U / m ² IM
22	Metotrexate	2g/m ² BR- 3g/m ² AR
7 días	6-Mercaptopurina	75 mg/m ² PO
22	Triple Intratecal	Ajustada a la edad

Mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento post remisión se inicia 7 días después del segundo ciclo de administración de Metotrexate en la consolidación cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea > 300/mm³ y el recuento de plaquetas sean > 50,000/mm³. El mantenimiento dura 120 semanas en las niñas y 146 semanas en los varones.

Día	Medicamento	Dosis
	CTX (ciclofosfamida)	300 mg/m ² IV bolo
1,2,7,15 y c/8 semanas hasta la semana 54	MTX intratecal	
1-7	6- MP (6-mercaptopurina)	75 mg/m ² PO diario
	MTX (metrotrexate)	40 mg/m ² IV o IM
	Ara-C (citarabina)	300 mg/m ²
1-5	DEX (dexametasona)	12 mg/m ² (AR) ó 8 mg/m ² (BR) PO diario TID.
	VCR (vincristina)	1.5 mg/m ² IV bolo (Max. 2mg)
1	Doxorubicina	30 mg/m ² IV.
1	ASP (L-asparaginasa)	10,000 U/m ² IM.

P 3: Protocolo de tratamiento de LLA en el Hospital General San Juan de Dios HGSJDD
y en el Hospital Infantil Juan Pablo II

Inducción

Día	Medicamentos	Dosis
0,28	Dexametasona	6mg/m2/día IV
0,7,14,21,28	Vincristina	1.5mg/m2/dosis diluido en 20cc SS en 15 min.
0	Ciclofosfamida	1gr/m2/dosis IV diluido en SS para 1hra.
0,14,28	Metotrexate Triple Intratecal + Aspiración de Médula Osea	Según la edad
5,8,10,12,15,19,22	L-asparaginasa	1,0000u/m2 IM dosis con técnica estéril + 0.5cc de Xilocaína
14,28	Adriamicina	25mg/m2/dosis diluido en SS para 4 hrs.

Consolidación

Medicamento	Dosis
Vincristina	1.5mg/m2/dosis en 20ml de SS para 20 mins.
6-Mercaptopurina	60mg/m2/día por las noches durante 7 días
1er. Ciclo de Metotrexate	3grs/m2/d. total: 500mg/m2 en 50cc de D/A al 5% para 30mins. Y luego 2,500mg/m2 en 500cc de D/A al 5% en infusión de 24 hrs. (21cc/hra.)
Triple intratecal según la edad	Según la edad administrar 2hrs. Después del bolus de Metotrexate, Diluir el cytosar en agua destilada. Hidrocortizona.
Leucovorin	25mg/m2/dosis cada 6 hrs. Por 10 dosis iniciando a las 10 hrs. Después de iniciar la infusión de Metotrexate
Etopósido	150mg/m2/dosis diluido en 150 cc de SS para 2 hrs.
Citarabina	300mg/m2/dosis diluido en 20cc de SS
Etopósido	150mg/m2/dosis diluido en 150 cc de SS para 2 hrs.
Citarabina	300mg/m2/dosis diluido en 20cc de SS en bolus
1er. Ciclo de Ciclofosfamida	2grs/m2/d, total: dividido en 6 dosis cada 12 hrs. Diluido en el equivalente de ml de S/S
Triple intratecal según la edad	Según la edad. Después de la 2da. Dosis de Ciclofosfamida. Diluir el cytosar con agua destilada. Metotrexate, Hidrocortizona y Cytosar.

1er. Ciclo de Citarabina	2grs/m2/d.total: Dividido en 4 dosis cada 12 hrs. Diluido en 50 cc de S/S en bolus.
Triple intratecal según la edad	Según la edad. Después de la 2da. Dosis de Citarabina. Diluir el cytosar con agua destilada. Metotrexate, Hidrocortisona y Cytosar.

Al terminar este bloque de consolidación, se repite nuevamente 3 veces.

Si la médula ósea del día 15 aparece con enfermedad, se agrega una dosis extra de Doxorbicina y tres dosis de L-asparaginasa.

Dosis de Terapia Intratecal basadas en la edad:

Medicamento	Dosis			
	< 1 año	1-2 años	2-3 años	>3 años
Metotrexate	6mg	8mg	10mg	12mg
Hidrocortisona	12mg	16mg	20mg	24mg
Citarabina	18mg	24mg	30mg	36mg

Re-inducción

Día	Fármacos	Dosis y Horario
0,7,14	Vincristina	1.5 mg/m2/dosis, IV
1-21	Prednisona	60mg/m2/día
0	Doxorrubicina	25mg/m2/dosis, IV
5,8,10,12,15	L-Asparaginasa	10,000 U/m2/dosis, IM
	Metotrexate	3g/m2 (alto riesgo)
1-7	6-Mercaptopurina	60mg/m2/día PO
	Triple Intratecal	Dosis ajustada a la edad

Mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento post remisión se inicia 7 días después del tercer ciclo de Citarabina de la consolidación cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 1,000/mm^3$ y el recuento de plaquetas sean $\geq 100,000/mm^3$. El mantenimiento dura 120 semanas en las niñas y 146 semanas en los varones.

Día	Medicamento	Dosis
	CTX (Ciclofosfamida)	600 mg/m2 IV bolus
1-7	6MP (6-Mercaptopurina)	60mg/m2 PO diario
	MTX (Metotrexate)	20mg/m2 PO o IM después de radioterapia
	Ara-C (Citarabina)	120mg/m2 IV bolus
1-7	Prednisona	60mg/m2/día
	VCR (Vincristina)	1.5mg/m2 IV bolus (max.2mg)
	ASP (L-asparaginasa)	10,000 U/m2 IM

